

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur d'Université (Sciences Naturelles)

DEVELOPPEMENT D'UNE METHODOLOGIE NOUVELLE
POUR L'EXPLORATION DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN.

par

EFTHALIA MITSORAS

Licenciée ès Sciences de l'Université d'Athènes

Diplômée d'Etudes Supérieures

Soutenue le Novembre 1967 devant la Commission d'Examen.

Jury : MM. I. ASSENMACHER

Président

J. LEGRAND

P. SUQUET

}
Assesseurs
}

Professeur à la Faculté de Médecine.

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur d'Université (Sciences Naturelles)

DEVELOPPEMENT D'UNE METHODOLOGIE NOUVELLE
POUR L'EXPLORATION DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN.

par

EFTHALIA MITSORAS

Licenciée ès Sciences de l'Université d'Athènes

Diplômée d'Etudes Supérieures

Soutenue le Novembre 1967 devant la Commission d'Examen.

Jury : MM. I. ASSENMACHER Président

J. LEGRAND

P. SUQUET

Assesseurs

Professeur à la Faculté de Médecine.

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FAKULTÉ DES SCIENCES

1982

présenté à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur en Sciences (Spécialité : Mathématiques)

DEVELOPPEMENT D'UNE METHODOLOGIE NOUVELLE
POUR L'EXPLICATION DU FONCTIONNEMENT THYROIDAL

ETHELIA MITSORAS

Licenciée en Sciences de l'Université d'Athènes
Diplôme d'Etudes Supérieures



Soutenue le 10 novembre 1982 devant la Commission d'Examen

Président : M. J. AASSHAWACHEN

J. LEGRAND

P. SUQUET

Professeur à la Faculté de Médecine

FACULTE DES SCIENCES

Liste des Professeurs

DOYEN : A. CASADEVALL

Assesseurs : Ch. SAUVAGE

P. DUMONTET

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULA
M. CASTERAS	G. DENIZOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET

Professeurs titulaires :

M. M. MOUSSERON	 Chimie organique
M. L. EMBERGER	 Botanique
M. J.P. ROIG	 Physique
M. P. CHATELAIN	 Minéralogie et Cristallographie
Mlle O. TUZET	 Zoologie
Mlle G. CAUQUIL	 Chimie Organique
M. G. COUCHET	 Mécanique Supérieure
M. J. SALVINIEN	 Chimie-Physique
Mlle A.M. VERGNOUX	 Physique
M. J. AVIAS	 Géologie
M. P. VIELES	 Chimie
M. RABINOVITCH	 Physique (C.S.U.P.)
M. E. KAHANE	 Chimie Biologique
M. J.J. MOREAU	 Mécanique Rationnelle
M. B. CHARLES	 Mathématiques Pures
M. J. MOTTE	 Biologie Végétale
M. R. JOUTY	 Physique
M. P. DUMONTET	 Physique
M. R. LEGENDRE	 Zoologie
M. I. ASSENMACHER	 Physiologie Animale
M. A. CASADEVALL	 Chimie Organique
M. B. PISTOULET	 Physique

M.	Ch. ROUMIEU		Analyse Supérieure
M.	J. ROBIN		Physique
M.	A. POTIER		Chimie Minérale
M.	R. LAFONT		Physique
M.	R. JACQUIER		Chimie
M.	J. FLAGUEIRETTES		Minéralogie
M.	J. REGNIER		Chimie
Mme	J. CHARLES		Mathématiques
M.	P. CAILLON		Physique
M.	J. ROUZAUD		Chimie
M.	Ch. SAUVAGE		Botanique
M.	H. CHRISTOL		Chimie (E.N.S.E.)
Mme	G. VERNET		Biologie Animale
M.	L. CECCHI		Physique
M.	H. ANDRILLAT		Astronomie

Professeurs sans chaire :

Mme	M.L. de POUQUES		Botanique (C.S.U.P.)
M.	P. MURAOUR		Géophysique appliquée
Mme	M. EAFON		Mathématiques
M.	M. MATTAUER		Géologie
M.	G. TOURNE		Chimie
M.	L. EUZET		Zoologie (C.S.U.P.)
M.	J. REMY		Géologie
M.	P. DEMANGEON		Géologie
M.	A. BONNET		Botanique
M.	M. SAVELLI		Physique
M.	G. DELOUPY		Physique
Mme	S. ROBIN		Physique
M.	L. GRAMBAST		Botanique
M.	J.P. LAFON		Mathématiques
Mme	Ch. DUBOUL-RAZAVET		Géologie (C.S.U.P.)
M.	E. GROUBERT		Physique
Mme	H. GASTALLA		Biologie Physico-Chimique
M.	G. LAMATY		Chimie
M.	F. PROUST		Géologie
Mlle	A. BAILLETTE		Mathématiques (C.S.U.P.)

Maîtres de Conférences :

M.	R. GAUGRES		Chimie
M.	A. BASSOMPIERE		Physique
M.	R. MARTY		Psycho-physiologie
M.	M. MAURIN		Chimie
M.	J.J. SOULIER		Chimie (C.S.U.P.)
M.	J. PARIS		ZOOLogie
M.	P. MOLINO		Mathématiques
M.	N. ROBY		Mathématiques (C.S.U.P.)
Mme	PARIS-PIREYRE		Physiologie végétale
M.	G. BOUGNOT		Physique
M.	Y. GUITTON		Physiologie Végétale (C.S.U.P.)
M.	F. BOMBRE		Physique (C.S.U.P.)
M.	C. PUISSEGUR		Biologie Animale (C.S.U.P.)
M.	P. VIALLET		Chimie (C.S.U.P.)
M.	L. THALER		Géologie
M.	LEGRAND		Physiologie Animale
			Mathématiques (M. BOUIX)

Chargés d'Enseignement :

M.	M. LEFRANC		Mathématiques
M.	A. STURER		Mathématiques

Secrétaire Principal : E. SIAU

A MES PARENTS,

dont le travail et la droiture sont
pour nous le meilleur des exemples.
Qu'ils trouvent ici le témoignage de
toute notre affection.

A Monsieur le Professeur I. ASSENMACHER,

*Pour la sollicitude qu'il a toujours
manifestée à notre égard.*

*Il nous a reçue avec une grande
bienveillance et nous a aidée dans
la réalisation de ce travail.*

*Qu'il nous permette de lui exprimer
ici notre gratitude et notre profond
respect.*

A Monsieur le Professeur LEGRAND,

*qui nous a fait l'honneur de bien
vouloir juger ce travail.*

*Qu'il nous permette de l'assurer de
notre reconnaissance.*

A Monsieur le Professeur SUQUET,

*qui nous a fait l'honneur de nous
accepter dans son équipe. Il nous
a ouvert les portes de son Service
et il nous a guidée tout au long de
ce travail avec une bienveillance
dont il ne s'est jamais départi.
Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre reconnaissance
et de notre respectueux attachement.*

I - INTRODUCTION GENERALE

OPTIONS FONDAMENTALES

DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE PAR RADIOTRACEURS

Toute observation scientifique repose sur des critères de reproductibilité des conditions expérimentales.

C'est ainsi que la vérification d'une loi physiologique implique des protocoles d'observation qui peuvent consister en l'extériorisation d'un organe, la dérivation d'un canal de sécrétion, la réimplantation d'une glande hors de son site naturel etc...

On ne peut que relever une profonde divergence entre ces protocoles "sélectifs" d'isolement et de stimulation et ceux mis en oeuvre en exploration fonctionnelle biologique.

En effet, les faits observés au cours de l'exploration d'un métabolisme concernent le fonctionnement d'un ensemble d'organes en interconnexion fonctionnelle et par ailleurs soumis au faisceau des régulations qui intègrent le "système" observé dans la vie de l'organisme entier.

Par voie de conséquences, les critères de reproductibilité requis par un protocole d'exploration fonctionnelle biologique, se posent à l'échelle de l'organisme vivant, considéré dans son ensemble.

La détermination du métabolisme de base offre, à cet égard, un exemple élémentaire mais parfaitement significatif de telles conditions de reproductibilité.

Deux conséquences fondamentales découlent immédiatement de ces constatations :

1° - Les observations recueillies concernent non seulement certains organes impliqués dans une même fonction ou un même métabolisme, mais encore l'ensemble des régulations homéostatiques qui intègrent ces entités biologiques dans la vie de l'organisme entier.

2° - Les critères de reproductibilité expérimentale édictés à l'échelle de l'organisme entier, situent ce dernier dans son environnement biologique. C'est dire qu'ils concernent les mécanismes qui assurent l'adaptation permanente de l'homéostasie aux circonstances de la vie de relation.

De ce fait, non seulement les régulations internes, qui président à l'homéostasie, mais encore les influences que l'environnement biologique exerce sur le sujet, contribuent à modeler le contenu des observations recueillies.

Pour illustrer ces considérations, nous aurons recours à l'exemple concrêt offert par l'exploration du métabolisme de l'iode par radioisotopes.

ORGANIGRAMME DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE

CLASSIQUE DE LA THYROÏDE

Les diverses opérations de pratique courante visent à déterminer :

A) - La cinétique d'évolution :

- a) - de l'activité intrathyroïdienne instantanée
- b) - de la concentration radioactive globale du plasma
- c) - des divers fractions iodées plasmatiques qui concourent à cette activité globale.

B) - La topographie de la répartition locale du radiotraceur dans l'espace occupé par le parenchyme thyroïdien à l'instant où l'activité présente y est voisine du maximum.

Le protocole de routine mis en oeuvre dans le Service d'Explorations fonctionnelles par radiotraceurs du C.R.L.C. de Montpellier consiste à déterminer :

- 1° - la courbe de captation jusqu'à la 72ème heure
- 2° - les valeurs procentuelles des diverses fractions iodées qui concourent à la radioactivité plasmatique globale
- 3° - le scintigramme thyroïdien à la 24ème heure.

Rappelons brièvement les caractères essentiels qui président à l'élaboration de ces divers éléments du "syndrome biologique" usuel.

1°) La courbe de captation

Elle est construite à partir des évaluations successives de l'activité intrathyroïdienne relevées par mesures externes 3 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h après l'administration par voie orale d'une activité initiale :

de 20 μC d'iode ^{131}I

de 100 μC d'iode ^{125}I

sous forme de solutions d'iodures $^{131}\text{I}\text{Na}$ et $^{125}\text{I}\text{Na}$ mélangées en proportion convenable.

L'activité intrathyroïdienne présente au moment de chaque mesure est exprimée en fraction procentuelle de l'activité initiale en ^{131}I , compte tenu des corrections usuelles.

La courbe obtenue par interpolation de ces valeurs numériques offre un certain nombre de particularités morphologiques, réputées significatives, sur le plan de la Biologie, et illustrées par la figure 1 :

- valeur numérique du taux de captation maximum (C_M)
- durée d'évolution (τ_M) nécessaire à sa réalisation
- angle (θ) entre les segments de la courbe respectivement "antérieur" et "postérieur" à ce maximum

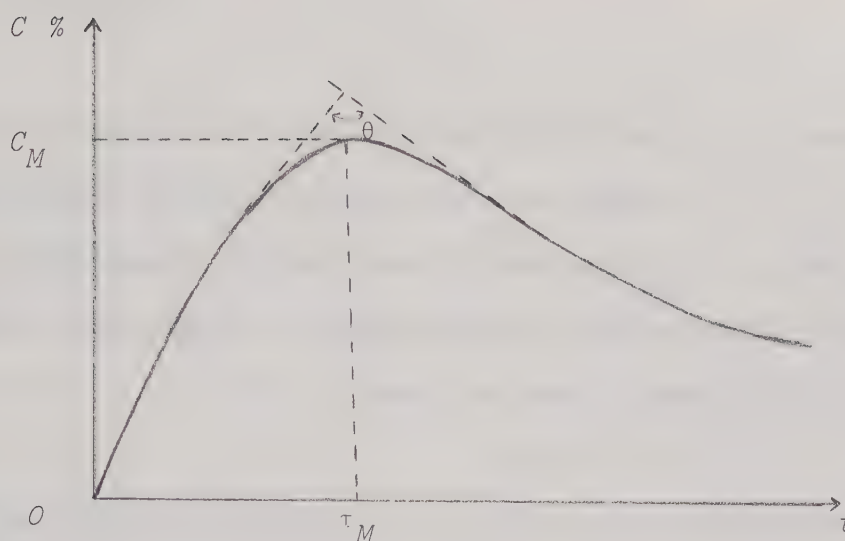


Figure 1

2°) Radioactivité plasmatique

La séparation des fractions iodées plasmatiques par le test de Blanquet et Meyniel (*) permet de déterminer les proportions respectives :

- a) - de l'iode ionique
- b) - de l'iode hormonal
- c) - de l'iode organique non hormonal

dans la radioactivité circulante.

Cette composition est exprimée dans nos résultats en valeurs procentuelles de ces diverses fractions dans la concentration radioactive globale du plasma.

(*) Cf { 3 a } ; { 14 a }

3°) Le scintigramme

Il relève la distribution spatiale de la concentration radioactive dans le volume de la glande.

L'équipement spectrométrique du scintigraphe permet de relever séparément la répartition apparente de l'iode 131 et de l'iode 125, simultanément présents dans le pool intrathyroïdien.

Toutefois la comparaison des deux scintigrammes les révèle souvent non superposables.

En effet, les photons γ émis respectivement par l'iode 131 et l'iode 125 correspondent à des pics d'énergie très différentes :

315 KeV pour les γ de ^{131}I

27 KeV pour ceux de ^{125}I

Il en résulte qu'au sein de la thyroïde l'absorption photo-électrique du rayonnement émis est négligeable pour l'iode 131 et considérable au contraire pour l'iode 125.

Inversement la variation de longueur d'onde par diffusion Compton modifie très sensiblement l'énergie des γ de 315 KeV, alors que celle des γ de 27 KeV n'est pratiquement pas modifiée.

De ce fait, la pseudo focalisation des collimateurs en "nid d'abeilles", associée à la sélection énergétique par spectrométrie permet d'obtenir d'excellents relevés :

- de la distribution de l'iode 131 dans toute l'épaisseur du parenchyme glandulaire, tandis que
- l'image dressée avec l'iode 125 est caractéristique de la répartition de ce radionuclide dans la seule zone corticale de

ce parenchyme.

Cette technique de cartographie différentielle permet, dans une certaine mesure, de discerner la localisation superficielle ou profonde d'hétérogénéités éventuelles relevées sur un scintigramme.

Enfin le paramètre "couleur" intervient éventuellement pour préciser les caractères de la concentration du radiotraceur au voisinage du contour d'une hétérogénéité de type nodulaire, hyper- ou hypo-fixante.

Les divers éléments de protocole de routine dressent le bilan de déterminations expérimentales pratiquées sur divers paramètres physiques accessibles à des opérations de "mesure" directe.

Il s'agit ensuite de traiter cette information brute pour en extraire une information élaborée, exploitable sur le plan de la biologie.

Cette transmutation de mesures physiques en données biologiques sur le métabolisme de l'iode repose sur l'application d'un "code de traduction".

L'interprétation biologique des résultats recueillis, par l'observation de grandeurs physiques mesurables, ne se réduit pas à un simple changement de terminologie.

En effet, l'interdépendance des paramètres physiques mesurés introduit des relations de causalité entre leurs variations observables.

Il est évident par exemple que la captation des iodures plasmatiques entraîne un transfert d'activité du pool des iodures au pool intrathyroïdien.

Toutefois le phénomène biologique proprement dit ne se superpose pas à ce transfert physique. Le processus de captation concerne, indifféremment, tous les isotopes de l'iode présents dans le pool des iodures plasmatiques. Le transfert observé ne concerne, par contre, que la variété isotopique choisie pour radiotraceur.

Les mesures physiques correspondantes ne font, en quelque sorte, que jalonner une évolution plus générale, mais dont les autres facteurs en cause restent, pour la plupart, inaccessibles à un protocole expérimental particulier.

C'est en cela que, dans l'exemple que nous discutons, la détermination du P.B.I. 127 vient apporter sur le processus biologique d'évacuation de l'iode hormonal hors de la glande, un complément à l'information recueillie par les mesures spectro-métriques.

Or l'évolution éventuelle du P.B.I. 127 pendant la durée de l'exploration fonctionnelle ne reproduit nullement la cinétique observée par les radiotraceurs ^{131}I ou ^{125}I .

C'est bien la démonstration de ce que les grandeurs physiques mesurables que sont

- la concentration radioactive des fractions plasmatiques
- le P.B.I. 127

n'offrent à travers leur évolution temporelle qu'une image fragmentaire d'aspects partiels différents des phénomènes bio-

logiques.

D'autres facteurs, comme le taux instantané de T.S.H., influencent les évolutions observées, mais échappent totalement à ces déterminations instrumentales directes.

On voit donc que la traduction des "faits physiques" en "faits biologiques" n'est pas réductible à une question de vocabulaire. Une interprétation déductive des seconds, à partir des premiers, exige la connaissance des "règles grammaticales" qui coordonnent respectivement :

- les faits physiques entre eux, c'est-à-dire les grandes lois physiques qui concernent la matière vivante au même titre que la matière inerte ;
- les faits biologiques interdépendants à travers le réseau des régulations, spécifiquement biologiques, qui viennent se superposer aux lois précédentes.

Toute velléité de recherche d'une correspondance analogique entre :

- les lois physiques fondamentales qui régissent le comportement des systèmes matériels inertes (principes de conservation, principes variationnels, etc.) et
- les lois régulatrices propres aux organismes vivants plongés dans leur milieu biologique :

— Régulations internes (des rythmes: cardiaque, respiratoire, de la tension artérielle, de la glycémie, etc.)

— Régulations externes (thermorégulation par exemple) est dépourvue de sens.

La raison d'être de l'Exploration fonctionnelle réside en ce que, néanmoins, l'observation de faits physiques permet de jalonner le déroulement de faits biologiques.

Remarquons au passage que l'exploitation de ce balisage n'exige pas la connaissance précise du mécanisme des relations de causalité entre faits biologiques et phénomènes physiques observables.

La Séméiologie traditionnelle repose, pour une large part, sur la constatation empirique de coïncidences significatives de cet ordre, entre évènements de nature différente.

Nous allons montrer, à propos du métabolisme de l'iode, que les faits accessibles à l'observation ne permettent pas de retenir un tel point de vue, comme base des orientations "organiques" de l'Exploration fonctionnelle par radiotraceurs.

II - ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE CLASSIQUE

A) - PARAMETRES MESURABLES, PARAMETRES EXPLOITABLES

Les moyens d'investigation et les différentes techniques actuelles permettent d'évaluer différents paramètres, pour mieux étudier le métabolisme de l'iode et interpréter ainsi la fonction thyroïdienne.

Toutes les nouvelles méthodes d'exploration de la fonction thyroïdienne ont suscité l'introduction de l'iode radioactif et on peut même dire qu'il existe peu de domaines de la physiologie normale et pathologique où l'apport des isotopes a été aussi fécond.

Le test thyroïdien au radio-iode se base essentiellement sur la fixation pratiquement élective de l'iode dans la thyroïde.

L'étude de la répartition de l' I^{131} dans les tissus en dehors de la thyroïde a montré qu'à part le rein, organe d'élimination, et le sang, véhicule de l'iode, les tissus ne se chargent que faiblement d' I^{131} , à part la fixation élective relevée au niveau du diencéphale.

1°) COURBE DE FIXATION THYROÏDIENNE

Le but idéal d'une exploration fonctionnelle de la thyroïde serait d'évaluer la quantité d'iode hormonal secrétée par unité de temps.

Ceci n'est malheureusement guère réalisable et il faut procéder de façon indirecte.

Chez un sujet normal, en équilibre, la quantité d'iode stable secrétée sous forme hormonale est approximativement égale à celle captée sous forme d'iodure dans la thyroïde en même temps.

Pour évaluer la fonction thyroïdienne, on pourrait donc mesurer cette dernière quantité. (*)

Pour y parvenir, on se contente généralement de mesurer la quantité d'iode radioactif présente dans la thyroïde en un instant déterminé après son introduction, ce qui est relativement simple et peut être effectué de façon routinière.

La quantité d'iode radioactif présente dans la thyroïde à un instant quelconque est égale à la quantité d'iode radioactif qui a été captée par la thyroïde moins celle qui a été secrétée ; mais chez un sujet normal et si l'on se place à un moment relativement précoce, la sécrétion est faible par rapport à la fixation.

Il est nécessaire de souligner que l'allure de la courbe de fixation chez le sujet normal et sa hauteur peuvent varier suivant les régions. (**)

Il s'agit là de modifications régionales et raciales de la

(*) $\begin{bmatrix} 22 & a \end{bmatrix}$
 (** *) $\begin{bmatrix} 24 & a \end{bmatrix}$

structure et de la dimension de la thyroïde, ainsi que de la teneur en iode de la glande, chez l'individu sain, consécutives à l'apport alimentaire en iode.

L'expérimentation sur la carence en iode ne peut pourtant pas se faire chez les individus mêmes, aussi la fait-on sur des animaux et l'on a choisi ici les canards qui s'y prêtent très bien.

La technique

d'évaluation de la captation thyroïdienne est relativement simple.

120 microcuries d'iode radioactif sont administrés per os sous forme d'iodure de sodium à un sujet à jeun.

Pourtant cette technique soulève un problème difficile. Il s'agit de mesurer l'activité d'une glande, d'une source, dont on ne connaît pas exactement la forme, la position, la dimension.

L'erreur relative introduite par les variations possibles de ces facteurs est d'autant plus faible que la distance entre la source et le détecteur est plus grande.

Aujourd'hui, un tube photomultiplicateur ou compteur à scintillation a remplacé le tube classique de Geiger-Müller, et l'emploi d'un filtre à plomb placé devant un cristal phosphorescent du compteur permet de supprimer les causes d'erreur dues à l'effet Compton.

L'activité extrathyroïdienne mesurée au-dessus de la cuisse est soustraite de l'activité thyroïdienne globale (*)

(*) Pour la critique de cette correction usuelle cf (6 a)

La courbe que ces valeurs déterminent en fonction du temps est la courbe de fixation, qui comporte en général deux portions :

- une partie ascendante qui caractérise l'avidité de la glande vis à vis des iodures ;

- une partie descendante qui représente la vidange.

D'emblée nous décrivons trois types de courbes qui correspondent précisément à des états cliniques bien différents (*).

1°) La courbe normale

Elle monte lentement pour atteindre son maximum entre la 24ème et la 48ème heures. Ce maximum se situe entre 25 et 40 % de la radioactivité initialement administrée et, une fois atteint, la courbe dessine un plateau horizontal pendant plusieurs jours.

2°) La courbe d'hyperfixation

On observe deux types de courbe :

a) la courbe à chute qui présente une ascension presque verticale, le maximum atteint précocément à la 3ème-6ème heures, en tous cas avant 8 heures. Ce maximum s'élève toujours au-dessus de 50 %, pouvant atteindre ou dépasser 60 et même 80 % de la radioactivité initiale. La courbe ne s'y maintient pas, elle s'infléchit aussitôt. Il existe donc une partie descendante, dessinant avec la branche ascendante verticale un angle de fuite (GILBERT-DREYFUS). Cette désignation est purement descriptive et non physio-pathologique.

b) une courbe à plateau élevé, dont le maximum est atteint entre la 3ème et la 12ème heures. Ce maximum est supérieur à

(*) Cf (5 a)

50 %, mais il n'arrive jamais aux valeurs de fixation de la courbe précédente.

3°) La courbe d'hypo- ou de non fixation

qui reste au-dessous de 10%, parfois même se réduit à un petit dôme de 2 à 5 %, traduisant le passage de l'iode radioactif dans les gros vaisseaux du cou.

Schématiquement, ces courbes correspondent :

Type 1 : euthyroïdie

Type 2 : hyperthyroïdie

a) syndrome basedowien

b) nodule toxique

Type 3 : hypothyroïdie, myxoedème.

Peut-être n'est-il pas inutile de rappeler que le syndrome basedowien est l'expression au sens large d'une dysrégulation hypothalamo-hypophyso-thyroïdienne.

Il en va tout autrement pour le nodule toxique. La commande neuro-hypophysaire est normale, mais une partie du parenchyme thyroïdien s'est affranchie du contrôle supérieur et fonctionne en "autoprogrammation", sans tenir compte des besoins périphériques, ni des instructions de la commande centrale. Ainsi le nodule produit une quantité d'hormone suffisante ou en excès par rapport aux besoins de l'organisme. La production de T.S.H., qui s'élève en cas de déplétion hormonale, se trouve ici "freinée", ce

qui entraîne la mise au repos fonctionnel du parenchyme extra-nodulaire.

La classification schématique des courbes appelle cependant de nombreuses réserves, et l'inconvénient le plus grand tient à son caractère informationnel très incomplet.

Cette courbe traduit le simple bilan du turn-over de l'iode marqué dans le pool intrathyroïdien et sa morphologie peut traduire des états pathologiques très différents.

On connaît bien par exemple les courbes "hautes" en plateau, qui correspondent soit à une hyperthyroïdie vraie, soit à un pool réduit, soit même à la prise d'antithyroïdiens, c'est-à-dire que des sujets, non basedowiens, peuvent fixer plus de 50 % d'iode ingéré (goître avide en iode) par simple carence d'apport.

Sans doute les hyperthyroïdies graves entraînent-elles souvent l'existence d'une décroissance rapide de la courbe faisant suite à une élévation précoce et importante. Ceci évoque la captation et la mise en circulation accélérée de composés hormonaux.

Néanmoins, cet "angle de fuite" peut relever d'anomalies pathologiques radicalement étrangères à la maladie de Basedow, comme certains myxoedèmes congénitaux par viciation de l'hormonogénèse, aboutissant à l'excrétion thyroïdienne de molécules non hormonales.

Il en va de même d'affections comme la néphrose lipoïdique, par exemple.

Généralement, chaque fois qu'il y a une augmentation de la

clearance rénale de l'iode, celle-ci occasionne d'importantes fuites iodées, dont certains goîtres pubertaires ou encore hyperfolliculiniques sont la conséquence observable.

Les courbes d'hypo-fixation ne sont pas plus significatives de l'existence d'une hyperthyroïdie primaire ou secondaire à un panhypopituitarisme par exemple. Qu'il suffise d'évoquer à cet égard l'hypo-fixation apparente liée à la pré-saturation de la glande en iode.

On voit donc que, sur le plan biologique, prétendre apprécier le fonctionnement thyroïdien au vu de la seule courbe de fixation est pour le moins hasardeux. Ce serait tenter de résoudre un problème à multiples inconnues par une seule équation.

Or dans le mécanisme de la courbe interviennent plusieurs facteurs :

- la captation ionique
- la vidange hormonale
- la récupération partielle de l'iode après la désiodation tissulaire des hormones thyroïdiennes
- la clearance rénale qui varie d'un sujet à l'autre
- l'importance des réserves iodées dans la glande.

Tous ces facteurs ne permettent pas de distinguer, sans ambiguïté, les catégories de sujets euthyroïdiens, hypo- et hyperthyroïdiens.

2°) COMPOSES IODES DU SANG

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes et leur libération constituent depuis longtemps l'objet de nombreuses recherches.

La synthèse des hormones au niveau de la thyroïde échappe en grande partie aux techniques d'exploration utilisables de façon courante.

L'évaluation directe de cette étape nécessite l'administration d'une dose assez élevée d'I* suivie d'une biopsie thyroïdienne permettant l'analyse des hydrolysats ainsi obtenus.

De telles études sont réalisables, mais sur des animaux essentiellement.

Pour les individus, on se contente d'évaluer cette synthèse, de façon indirecte, par étude des composés iodés présents dans le sang, et par celle de leur cinétique de formation.

Pour cette étude, il existe des techniques indirectes ainsi que des techniques directes. Celles-ci ont pour but de séparer par des moyens chimiques ou physiques l'iode minéral des composés organiques auxquels on peut attribuer une action hormonale.

La plupart d'entre elles visent à isoler les fractions protéiques sur lesquelles on suppose que la totalité de l'iode hormonal est fixé et dont on mesure ensuite la radioactivité.

Rapportant cette radioactivité à la radioactivité totale de l'échantillon, on détermine le taux de conversion.

Le test Résine (Blanquet-Meyniel) permet de séparer trois fractions iodées dans le plasma.

Il est basé sur l'utilisation conjuguée de résines anioniques et cationiques. Il peut se mesurer ainsi : après l'administration de 120 microcuries d' $I^{131}Na$ et d' $I^{125}Na$, on prélève 10 ml de sang sur héparine aux 3^{ème}, 6^{ème}, 24^{ème}, 48^{ème} et 72^{ème} heures. Par centrifugation, on sépare le plasma des hématies. On prépare en même temps deux petites colonnes à chromatographie qui sont placées l'une au-dessus de l'autre. La colonne supérieure contient 3 ml de résine cationique *Dowex 50 W* $\times$ 2 sous forme H^+ . La colonne inférieure contient 3 ml de résine anionique *Dowex 1* $\times$ 2 sous forme Cl^- ou OH^- .

Le plasma s'écoule à travers les deux colonnes et le filtrat est recueilli dans les tubes à hémolyse.

La radioactivité se trouve répartie en trois fractions :

- une fraction fixée sur la résine anionique, la fraction F_1 , correspond à l'iode minéral radioactif du plasma ;
- une fraction fixée sur la résine cationique, F_3 , correspond à la T_4 et la T_3 libres, ainsi qu'à la T_4 et la T_3 faiblement liées aux protéines plasmatiques vectrices des hormones ;
- la fraction retrouvée dans le filtrat est formée de grosses molécules de peptides iodés ; c'est la fraction F_2 .

On voit que les différents techniques nous permettent de déterminer les paramètres suivants :

- l'activité thyroïdienne instantanée $Q(t)$
- la fraction F_1 correspondant à la concentration de l'iode minéral

- la fraction F_2 correspondant à une combinaison d'iode fortement lié à des protéines

- la fraction F_3 comprenant les hormones iodées.

Les paramètres $Q(t)$, F_1 , F_3 , doivent être évalués l'un en fonction de l'autre car il faut bien préciser, qu'ils ne déterminent pas l'hormonémie totale, mais seulement le pourcentage d'iode minéral transformé en iode hormonal.

Quant à l'isolement de la fraction F_2 , il paraît fort intéressant, mais sur le plan théorique actuellement.

La fraction F_2 hétérogène est composée essentiellement par une substance différenciable des iodures.

Les caractères de cette substance correspondent à ceux des peptides iodés mis en évidence dans le sang du Rat.

La radioactivité de la F_2 s'élève dès la première heure après absorption de l' I^{131} , passe par un maximum et décroît de la 2ème à la 6ème heure. Il semble que dès les premières heures apparaissent dans le sang des substances organiques à "turn-over" rapide, en partie liées aux hématies dont elles ne sont pas séparées par plusieurs lavages successifs. (*)

Au point de vue diagnostique, la signification possible des variations de F_2 reste incertaine. Il faut remarquer d'ailleurs que les méthodes courantes ne permettent pas, comme nous l'avons précédemment souligné, de saisir toutes les fluctuations de cette fraction en raison de leur rapidité.

Chacun de ces paramètres accessibles à la mesure est lié à un certain compartiment par un appareillage qui permet son

observation.

La notion de compartiment représente un découpage arbitraire des séquences métaboliques, de sorte que chaque compartiment détermine un temps, une phase de l'évolution, à partir duquel on suit les phénomènes.

En effet, mesurant la radioactivité totale du compartiment intrathyroïdien, on a l'activité en bloc des différentes étapes de l'hormonogénèse qui se succèdent au sein de la thyroïde.

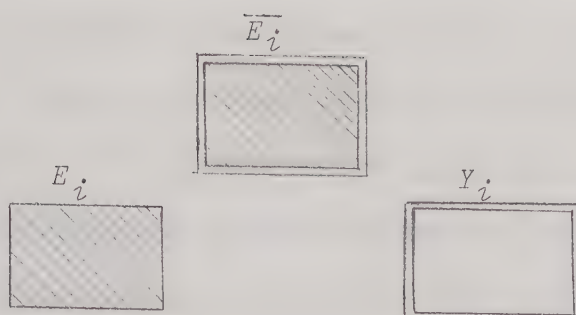
L'appareillage dont nous disposons, ne nous permet pas de détecter séparément les différents stades du cycle intrathyroïdien de l'iode, qui commencent au moment où les iodures captés par la glande sont oxydés en iode moléculaire, jusqu'à l'instant où la thyroglobuline subit une protéolyse enzymatique, libérant l'iode hormonal, qui se retrouve dans le pool de l'iode extrathyroïdien.

La radioactivité intrathyroïdienne est ainsi conditionnée par la grandeur physique $Q(t)$ observable au cours de l'évolution et qui fait le bilan de diverses séquences métaboliques, inaccessibles à la mesure.

Il faut mentionner que le concept de compartiment comporte une double acception topologique. Il concerne :

1°) la définition de l'espace topologique ouvert $\mathcal{E}_i$ des points inférieurs au compartiment

2°) celle d'une frontière Y_i à travers laquelle s'opèrent les échanges du radiotraceur entre le compartiment et le reste de l'organisme :



La réunion :

$$\overline{E_i} = E_i \cup Y_i$$

constitue la fermeture du compartiment au sens de la Topologie générale.

Par exemple, le compartiment des iodures est l'espace occupé par l'iode injecté dans l'organisme et dilué dans 22 litres de liquides extracellulaires.

Les espaces de la diffusion des iodures et celui de la distribution des liquides extracellulaires de l'organisme, sont sensiblement superposables et il n'y a aucune difficulté à ce que la définition d'une classe fonctionnelle coïncide avec celle d'une classe anatomique, tant au point de vue topographique que descriptif.

Ainsi le compartiment des iodures se retrouve individualisé en toute région du volume corporel, non pas comme une entité anatomique, mais comme une entité cinétique.

Chaque compartiment est caractérisé par un espace de distribution. L'équation de dilution dote E_i d'une étendue, c'est-à-dire d'une mesure topologique exprimable par des grandeurs

extensives, telles que le pool du radiotraceur incorporel, le volume V_i , dans lequel il se répartit etc...

En outre, des variables intensives telles que la concentration radioactive, l'activité spécifique etc... caractérisent théoriquement pour leur part les particularités topologiques locales de la distribution spatiale des atomes radioactifs dans l'espace E_i .

La distinction entre le point de vue local et le point de vue global n'interviendrait que si le formalisme du modèle prenait en considération les variables spatiales de la distribution du radiotraceur dans le système à compartiments.

Bornons-nous pour l'instant à admettre la convention habituelle selon laquelle l'évolution des variables intensives au cours du temps définit, pour chacune d'elles, une valeur instantanée identique en chaque point $M_i \in E_i$.

A cet égard, toute évolution au sein du compartiment est nécessairement la conséquence de conditions aux limites imposées sur la frontière Y_i du compartiment.

COMPARTIMENT D'INJECTION

La radioactivité du compartiment d'injection, contrairement aux autres compartiments, ne caractérise pas une grandeur observable et c'est là l'intérêt de son étude.

Les voies d'introduction de la dose traceuse étant multiples, il se pose le problème de définir si les observations faites à partir de différents modes d'injection sont comparables ou non.

La voie la plus logique est l'injection intra-veineuse par laquelle on introduit la totalité de la radioactivité initiale dans le pool des iodures. La fixation thyroïdienne débute immédiatement et avec une rapidité assez grande pour permettre une mesure très précoce. Cependant cette voie présente des difficultés, en particulier chez les jeunes enfants pour lesquels on préfère ce type de test dans un but de protection.

Une autre voie, plus habituelle, est l'ingestion. Dans ce cas, l'iode a tout d'abord à franchir la muqueuse digestive ; le passage est relativement lent et la fixation sur la thyroïde se trouve de ce fait également ralentie. Le retard introduit par la barrière digestive est pratiquement sans influence sur la fixation tardive à 6 ou 24 heures ; par contre, au cours des premières heures, la fixation sur la thyroïde est sensiblement plus faible qu'après une injection intra-veineuse. Il devient alors plus difficile d'interpréter la fixation précoce comme

test de l'activité fonctionnelle de la thyroïde puisqu'elle est soumise également à la rapidité de la traversée de la muqueuse digestive.

D'autres voies d'introduction sont également possibles, en particulier la voie cutanée et la voie intramusculaire, mais elles présentent le même inconvénient d'un passage différé dans la circulation et par là un ralentissement de la fixation sur la thyroïde par rapport à l'injection intra-veineuse.

Variations de la concentration sanguine après injection

La décroissance de la concentration plasmatique après injection I.V. résulte :

1°) des fuites réversibles de l'iode du plasma vers les multiples compartiments qui constituent l'espace de diffusion et qui tendent à réaliser un équilibre des concentrations.

2°) de la fuite irréversible vers l'élimination rénale.

3°) de la fixation thyroïdienne.

Le compartiment de diffusion constitué par les hématies est largement ouvert sur le plasma et les concentrations de l'iode dans le plasma et les hématies s'équilibrent instantanément (MYANT, BERSON) ou au moins à une vitesse très grande.

On a vérifié in vitro (C. DUTREIX) que cet équilibre est réalisé au bout de deux minutes, représentant un temps minimum atteint pour la séparation du plasma et des hématies.

Dans ces conditions, on peut considérer que les concentrations du plasma et du sang total sont également dans un rapport

constant (environ 1,4) et pour l'iode ionique la variation de la concentration du sang total est une image fidèle de celle du plasma.

Cependant les mesures effectuées avant la 5ème minute sur le sang veineux ne sont pas significatives à cause du brassage du sang.

Variation de la concentration sanguine après ingestion

Après ingestion du radiotraceur, l'iode radioactif passe à travers la muqueuse digestive et il est réparti vers l'espace de diffusion. Le passage de l'iode à travers la muqueuse est beaucoup plus rapide que sa sortie du sang vers la thyroïde et l'urine. On constate que ce passage se fait de plus en plus rapidement, ce qui peut être dû au transit du liquide dans le tube digestif et à son étalement sur une plus grande surface de muqueuse (DUTREIX).

La valeur du taux de fixation ne semble pas pouvoir être déduite de la pente initiale de la courbe de fixation.

Par contre, il est possible de faire abstraction des perturbations initiales de la concentration sanguine, en s'adressant pour exprimer le taux de fixation à la variation de fixation dans un intervalle de temps plus long, par exemple 30-60 minutes, ou 30-120 minutes. La différence $F_{120} - F_{30}$ est sensiblement constante et égale à celle qui serait obtenue si la diffusion était immédiate.

Après injection intramusculaire ou sous-cutanée, les

résultats sont comparables aux précédents. La différence F 120 - F 30 permet dans le cas général une appréciation acceptable du taux de fixation.

Le fait remarquable est que l'injection intraveineuse ne permet pas d'atteindre une précision très supérieure à celle que l'on obtient après ingestion ou injection intra-musculaire, et que les cinétiques sont comparables au-delà des deux premières heures (*).

B) - CRITIQUE DU FORMALISME ACTUEL DES SYSTEMES A COMPARTIMENTS

La notion de système à compartiments recouvre en fait deux acceptions distinctes du concept de modèle analogique.

1°) LA STRUCTURE

a) Le nombre des compartiments d'un modèle reflète, comme nous l'avons dit, la richesse des paramètres mesurables du protocole expérimental. A cet égard, la puissance et la diversité des appareils disponibles conditionnent, pour une large part, le nombre des compartiments "accessibles".

b) L'architecture du modèle, qui situe chaque compartiment par rapport à un voisinage, symbolise, quant à elle, l'enchaînement séquentiel des diverses étapes métaboliques à travers lesquelles peut être suivi le devenir du radiotraceur.

Par exemple, la structure d'un modèle du métabolisme de l'iode doit traduire le fait que le transfert de toute fraction de l'activité instantanée présente dans le compartiment des iodures ne peut être transférée dans le compartiment des hormones

qu'après une étape intermédiaire dans le compartiment intra-thyroïdien, à l'intérieur duquel se déroulent les processus d'hormonogenèse.

De même la structure du modèle doit rendre compte de ce que l'élimination rénale des électrolytes permet à une partie des iodures plasmatiques d'échapper à la captation thyroïdienne etc...

A ce point de vue, la structure interne du modèle à compartiment fournit un modèle analogique organisé des diverses voies métaboliques offertes aux atomes d'iode radioactifs, administrés à l'instant initial.

2°) LE SCHEMA FONCTIONNEL

Rien, dans l'architecture du modèle que nous venons d'analyser, ne caractérise le programme évolutif des transferts du radiotraceur entre compartiments successifs. Or ces transferts ne sont pas accessibles, stricto-sensu, à l'observation directe.

Seules les évolutions respectivement observées au niveau des deux compartiments successifs permettent de reconstituer les faits, à la lumière de lois générales et d'hypothèses "plausibles", réputées non contradictoires dans leurs conséquences.

C'est ainsi, par exemple, que le schéma descriptif du processus de captation thyroïdienne des iodures plasmatiques invoque :

- la proportionnalité du flux de captation du radiotraceur
- a) à la concentration radioactive des iodures plasmatiques

b) à la différence des concentrations respectives des iodures, de part et d'autre de la frontière qui sépare le compartiment plasmatique du compartiment thyroïdien.

Sans nous attarder au développement des graves objections d'ordre physico-mathématique qu'on peut adresser à un tel schéma fonctionnel, bornons-nous à faire une première remarque :

Il repose, en dernière analyse, sur deux lois physiques fondamentales :

- conservation de la masse au cours d'un transfert de matière
- conservation des flux à travers les frontières.

Ceci implique que l'évolution observée, c'est-à-dire le passage d'une fraction de l'activité plasmatique dans le pool intrathyroïdien, est la résultante globale d'un phénomène "d'échanges" d'activité entre les deux compartiments. En d'autres termes, chaque atome d'iode "peut" traverser la frontière dans un sens et dans l'autre, c'est-à-dire que seul le bilan de ces échanges est accessible à l'observation.

En clair, il faudrait donc admettre que le processus de captation est un phénomène passif dont les modalités d'évolution dépendent entièrement des particularités locales de la distribution des ions radioactifs, de part et d'autre de la frontière.

Dans les lois hypothétiques invoquées par ce schéma fonctionnel, rien n'évoque les concepts de régulation physiologique, de stimulation hypophysaire etc...

Les lois conservatrices, citées en référence, sont des lois physiques, valables sans doute dans les systèmes de la matière

vivante, mais au même titre que pour ceux de la matière inerte.

En outre, la programmation cinétique des transferts par les caractères de distribution locale du radiotraceur au voisinage de la frontière exclut, a priori, toute influence de la vie de relation sur les modalités observables de la captation des iodures.

Il est prévisible que de tels modèles analogiques ne peuvent proposer qu'une image assez pâle de la réalité biologique qu'ils sont réputés symboliser.

C'est ainsi que l'interdépendance des compartiments d'un modèle est présumée réductible à une matrice de constantes (*).

Il s'agit en l'occurrence des coefficients d'un système différentiel linéaire de premier ordre (* *)

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_j a_{ij} y_j$$

dont l'intégrale générale

$$Y = A_1 y^1(t) + A_2 y^2(t) + \dots + A_n y^n(t)$$

dépend des constantes arbitraires

$$A_1, A_2, \dots, A_i, \dots, A_n$$

en nombre égal à celui des compartiments du modèle.

Dès lors, l'observation expérimentale ne paraît avoir d'autre but que d'identifier les valeurs des constantes A_i respectivement compatibles, au niveau de chaque compartiment, avec

(*) [18 a]

(* *) [22 a]

l'interpolation des résultats de mesures effectives par une fonction

$$y^i = A_i y^i(t)$$

L'ensemble des données instrumentales recueillies, au cours d'un protocole d'exploration fonctionnelle, pourrait, dans cette perspective, identifier une intégrale particulière

$$y^0 = A_1^0 y^1(t) + A_2^0 y^2(t) + \dots + A_n^0 y^n(t)$$

du système différentiel comme la loi évolutive idéale permettant de PREVOIR toutes les valeurs, observables dans l'avenir, pour l'activité intrathyroïdienne, la concentration radioactive des iodures plasmatiques, etc...

Le principe même de cette prévisibilité de l'évolution ultérieure équivaut à dénier toute influence aux facteurs contingents qui conditionnent à l'heure actuelle l'avenir de la vie de relation du sujet.

C'est ainsi que les éventualités imprévisibles qui pourraient l'exposer au froid, le soumettre à des chocs émotionnels, lui imposer des efforts musculaires habituels ou non, etc... sont réputées inaptes à modifier le déroulement d'une loi évolutive idéale, inexorablement figée par des "conditions initiales" qui assignent leurs valeurs respectives aux constantes d'intégration A_i .

- Toute prévisibilité, même réduite à l'avenir immédiat, est irrecevable car significative d'une conception déterministe

des phénomènes vitaux, indépendamment des contraintes que l'environnement biologique exerce sur tout être vivant.

- En outre et surtout, le formalisme mathématique usuel, que nous venons d'évoquer, ne traduit que l'interdépendance des grandeurs physiques mesurables, comme s'il n'existait aucun paramètre caché.

- L'enchaînement causal des stades de l'évolution observée au niveau des divers paramètres résulte de lois physiques valables aussi bien pour la matière vivante que pour la matière inerte.

Toutefois ces mesures sur des grandeurs physiques jalonnent le déroulement de processus biologiques soumis à des lois régulatrices propres à l'organisme entier.

Ces régulations biologiques se superposent aux lois physiques précédentes, c'est-à-dire que la causalité des phénomènes biologiques évolutifs ne s'intègre pas dans un schéma déterministe symbolisé par un ensemble fini d'équations fonctionnelles.

La complexité des régulations homéostasiques internes et de leur asservissement aux contraintes de la Vie de relation assigne à la Biologie des Explorations Fonctionnelles la mission de reconstituer l'enchaînement causal des faits observés, mais lui interdit de prétendre à la prévision du résultat éventuel d'observations ultérieures.

Cette conception du champ de la réalité biologique accessible à l'exploration fonctionnelle exige la mise en oeuvre d'un appareil mathématique beaucoup plus complexe et nuancé que le

formalisme usuel de la Théorie des compartiments.

Sans nous attarder aux détails de cette méthodologie, nous en exposerons maintenant les principes de base.

III - METHODOLOGIE PROPOSEE

A) - PRINCIPES DE BASE D'UN NOUVEAU TRAITEMENT
DES DONNES NUMERIQUES

Le processus de "captation des iodures plasmatiques" transfère une partie de l'activité présente dans le sang afférent au pool de l'iode intrathyroïdien.

A ce titre on doit reconnaître une "Causalité biologique" entre les variations observées de la concentration radioactive de l'iode minéral dans le plasma et les variations contemporaines relevées par évaluations successives de l'activité intrathyroïdienne.

Toutefois les évolutions respectives de chacune de ces grandeurs physiques mesurables ne constituent pas des aspects intrinsèques de la réalité biologique observable.

Les déterminations successives

$$(1) \quad \begin{array}{ccccccc} Q(t_1) & ; & Q(t_2) & ; & \dots & ; & Q(t_j) \\ C(t_1) & ; & C(t_2) & ; & \dots & ; & C(t_j) \end{array}$$

des valeurs, simultanément relevées

- pour l'activité intrathyroïdienne $Q(t)$ et
 - pour la concentration radioactive $C(t)$ des iodures plas-
- matiques

au cours des mesures effectives, aux divers instants

$$t_1 \quad t_2 \quad \dots \quad t_n$$

de l'évolution, permettent de déduire les variations contemporaines

$$(2) \quad \begin{cases} \Delta Q &= Q(t_i) - Q(t_j) \\ \Delta C &= C(t_i) - C(t_j) \end{cases}$$

subies par ces deux paramètres physiques.

Mais, pas plus que la valeur de ΔC ne "détermine" ΔQ , la valeur de ΔQ "n'explique" ΔC .

Tout au plus peut-on dire que les variations contemporaines ΔQ et ΔC sont biologiquement liées l'une à l'autre par le processus métabolique de captation des iodures, qui concourt, avec d'autres paramètres biologiques cachés, à la "programmation" des valeurs respectives de ΔQ et de ΔC , dans le déroulement de l'évolution (*).

FORMALISME ABSTRAIT DE LA CAUSALITE BIOLOGIQUE

Sans nous étendre ici sur la méthodologie (*) ou l'axiomatique (*) du formalisme que nous exploitons, nous en présentons brièvement les principaux symboles mathématiques qui y figurent. C'est bien entendu au métabolisme de l'iode que seront empruntées les images concrètes qui viendront illustrer les nuances de

(*) [21]

l'abstraction.

Ceci posé, appliquons la définition (2) aux variations respectives relevées entre les déterminations actuelles :

$$\left\{ \begin{array}{l} \Delta Q(t) \text{ de l'activité intrathyroïdienne} \\ \Delta C(t) \text{ de la concentration radioactive des iodures} \\ \text{plasmatiques} \end{array} \right.$$

et les valeurs homologues

$$\left\{ \begin{array}{l} \Delta Q(t') \\ \Delta C(t') \end{array} \right.$$

relevées à l'instant t' de mesures antérieures.

L'asservissement biologique, entre ΔQ et ΔC , se superpose aux lois physiques de conservation qui président à tout transfert de matière, dans les organismes vivants comme dans les systèmes de la matière inerte (*).

Il ne serait donc possible de traduire l'interdépendance entre ΔQ et ΔC par une "loi", que si nous avions connaissance de TOUS les paramètres en cause et de la structure de leurs interconnexions.

Or, précisément, le taux de T.S.H., le débit sanguin à travers la glande, les dilutions isotopiques respectives du pool plasmatique des iodures et du pool intrathyroïdien, etc... ne sont pas accessibles à l'observation directe, à travers les déterminations *expérimentales* de ΔQ et de ΔC .

L'existence de paramètres cachés ôte, a priori, toute

(*) (8 a)

valeur à la recherche d'un formalisme mathématique où l'expression abstraite des régulations biologiques serait symbolisée par des liaisons entre paramètres mesurables au moyen d'opérateurs finis.

Le formalisme usuel de la Théorie des modèles à compartiments offre un exemple de telles utilisations discutables de l'outillage analytique. Quelle que puisse être la difficulté d'intégration effective des équations fonctionnelles qui y figurent, un tel formalisme débouche sur des "schémas prévisionnels" quant à l'évolution ultérieure des paramètres observables.

Puisque les paramètres cachés interdisent de telles prévisions "idéales" (comme résultant de relations d'interdépendance entre les seuls paramètres mesurables), peut-on néanmoins faire des "estimations" sur les chances de réalisation effective d'éventualités évolutives, a priori plausibles et identifiables comme telles à l'instant t actuel ?

Un tel point de vue permettrait sans doute de traduire la causalité des faits biologiques sous une forme probabiliste, compatible avec l'existence de paramètres cachés.

Ce formalisme équivaldrait à considérer que l'observation expérimentale laisse subsister une indétermination "de fait" liée au caractère fragmentaire de l'information biologique recueillie par les mesures des paramètres physiques.

Le formalisme analytique apparaîtrait alors comme le cadre descriptif idéal des faits biologiques dont seule la restriction

aux paramètres observables ne permettrait d'offrir que la variante imparfaite, représentée par le formalisme aléatoire.

La causalité des faits biologiques observables ne traduirait dans cette perspective qu'un indéterminisme "de fait", mais découlerait cependant d'un déterminisme "de droit" (*).

Une telle conception postule que les régulations internes de l'homéostasie suffisent à l'autoprogrammation des phénomènes vitaux, au sein de l'organisme vivant, isolable, au moins théoriquement, de son environnement biologique. Or les divers événements de la vie de relation ne relèvent pas d'une causalité interne à l'organisme vivant.

Les messages sensoriels et les facteurs émotionnels qu'ils déterminent se succèdent dans un ordre contingent à l'égard des programmes de régulation de l'homéostasie.

Leur influence sur les régulations internes exclue toute hypothèse d'enchaînement fatal des faits observables au sein de l'organisme (* *).

Les schémas déductifs de l'Exploration fonctionnelle doivent donc être construits sur un traitement mathématique des données expérimentales, visant à interpréter les faits d'observation et s'interdisant toute prévision déterministe ou toute estimation probabiliste des évolutions biologiques.

Le repérage temporel de ΔQ et ΔC nécessite trois paramètres distincts :

a) le repérage horaire de l'instant t actuel

(*) On retrouve, en quelque sorte, la discussion de VON NEUMANN dans le cadre de la complémentarité de BOHR, transposée au domaine biologique.

b) le repérage correspondant de l'instant t' des mesures antérieures

c) la durée τ , actuelle, de l'évolution observable de ces paramètres, depuis l'instant t_0 initial.

Soit V_p le volume plasmatique d'un sujet auquel l'activité initiale a été administrée, à l'instant t_0 , par injection intraveineuse d'une solution d'iodures marqués. Appelons C_0 la concentration radioactive "initiale" obtenue après répartition uniforme de l'activité initiale dans le lit vasculaire, par brassage dans le torrent circulatoire.

Nous admettrons qu'elle est atteinte après une durée d'évolution négligeable devant les cinétiques d'épuration des iodures plasmatiques au voisinage de l'instant initial.

La valeur actuelle $C(t)$ de la concentration radioactive des iodures plasmatiques marque la variation globale

$$(3) \quad \Gamma(\tau) = C_0 - C(t')$$

subie par cette grandeur mesurable au cours de l'évolution de durée actuelle τ .

Le produit $V_p \cdot \Gamma(\tau)$, où V_p désigne le volume plasmatique, correspond par conséquent à une variation d'activité, dans le pool des iodures.

Il s'agit de traduire le fait qu'une partie de cette variation est due à la CAPTATION des iodures plasmatiques par la thyroïde, qui détermine par là l'une des causes de la variation ΔQ de l'activité intrathyroïdienne observée entre t et t' .

L'expression formelle correspondante s'écrit, en toute généralité :

$$(4) \quad \Delta Q = V_p \phi(t', t, \tau) \Delta C$$

compte tenu de la relation (3)

$$(5) \quad \Gamma(\tau') - \Gamma(\tau) = \Delta C$$

où

$$\Gamma(\tau') = C_0 - C(t')$$

ce qui entraîne, avec des notations évidentes, la définition de

$$(6) \quad \phi(t', t, \tau) = \frac{1}{V_p} \frac{\Delta Q}{\Delta \Gamma}$$

comme la fraction des iodures marqués plasmatiques, captés par la thyroïde, entre les instants t' et t .

Il est clair que

$$\phi(t, t', \tau) \Delta \Gamma \equiv \phi(t, t', \tau) \frac{\Delta \Gamma}{\Delta \tau} \cdot \Delta \tau$$

avec

$$\Delta \tau = \tau' - \tau$$

De ce fait, il n'est pas nécessaire que t' figure explicitement dans la relation formelle

$$(4') \quad \Delta Q = V_p \phi(t, \tau) \frac{\Delta \Gamma}{\Delta \tau} \Delta \tau$$

à laquelle se ramène la relation (4).

On en tire, par passage à la limite, la relation infini-

tésimale équivalente

$$(7) \quad \delta Q = V_p \phi(t, \tau) \frac{d\tau}{d\tau}$$

Nous avons développé, dans un mémoire antérieur (*), la discussion qui permet de déduire de la relation (7) l'équation intégrale de Volterra

$$(8) \quad Q(t) = \frac{d}{dt} \int_0^t V_p \phi(t, \tau) C(\tau) d\tau$$

comme expression formelle de la causalité biologique introduite par le processus de captation.

Compte tenu de l'appartenance du système évolutif au Groupe du Cycle fermé, nous écrirons le noyau de cette équation intégrale sous la forme

$$(9) \quad V_p \phi(t, \tau) = h(t - \tau)$$

ce qui donne

$$(10) \quad Q(t) = \frac{d}{dt} \int_0^t h(t - \tau) C(\tau) d\tau$$

A partir de cette équation intégrale convolutive, l'observation expérimentale permet de construire, par interpolation, les courbes représentatives de $Q(t)$ et $C(\tau)$ rapportées au même système d'axes (Oy, Ot) .

Le traitement des données de l'observation consiste, dans notre méthode, à déterminer la courbe représentative du noyau $h(t - \tau)$ à partir des deux courbes précédentes.

Nous rappellerons, dans le chapitre suivant, comment on

(*) (15)

y parvient par une méthode dérivée de la construction graphique du produit de convolution, due à Monsieur Maurice PARODI (*).

Auparavant nous allons préciser en quoi cette équation intégrale convolutive satisfait plus haut, quant à la traduction mathématique, des relations de causalité entre faits biologiques.

EXPRESSION CONVOLUTIVE DE L'HOMÉOSTASIE

Le système à compartiments, modèle analogique du métabolisme de l'iode, est, comme nous l'avons dit, un système évolutif, à un double point de vue :

- par la cinétique des processus biochimiques en cause et la variation des paramètres physiques mesurables qui permettent de la jalonner ;
- par les facteurs hémodynamiques qui véhiculent l'iode vers les divers sites de déroulement des séquences métaboliques et les régulations de tous ordres qui en modèlent la programmation.

A) "CONDITIONS AUX LIMITES DU MODELE"

A cet égard, l'harmonisation du métabolisme de l'iode avec l'ensemble des autres processus, qui concourent à la vie de l'organisme entier, situe nettement le rôle des REGULATIONS homéostasiques, par rapport au modèle analogique.

On peut dire que, dans le langage de la Physique-Mathématique, elles ajustent le programme évolutif aux "conditions aux limites" que l'organisme entier impose, par leur intermédiaire, au modèle à compartiments.

Ces contraintes que l'organisme entier fait peser sur les

cinétiques du métabolisme de l'iode, se répartissent en deux groupes :

1° - Celui des asservissements internes, propres à la structure même de l'organisme exploré. Les interactions entre l'hypophyse et la thyroïde imputables à l'effet, sur l'une des glandes, des hormones secrétées par l'autre, entrent dans ce premier groupe.

2° - Celui des influences extérieures que l'environnement biologique exerce sur l'organisme entier et qui viennent adapter le programme des régulations internes aux circonstances de la vie de relation.

Or les systèmes évolutifs dont les conditions aux limites s'expriment nécessairement par une équation intégrale sont ceux qui subissent à tout instant de l'évolution "actuelle" le feed-back des effets que l'évolution "antérieure" a déterminés, à l'extérieur du système (*).

C'est ainsi par exemple que le feed-back exercé par les hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de T.S.H. correspond à la rétroaction, sur la captation, actuelle, des iodures, de l'iode hormonal, c'est-à-dire capté dans un passé évolutif beaucoup plus lointain que le passé immédiat de l'instant présent t .

Cette rétroaction différée de l'iode, capté dans le passé, sur la captation actuelle des iodures correspond au concept de "mémoire" en Théorie des systèmes évolutifs "héréditaires", au sens de Volterra (* *).

(*) Il convient de noter qu'il s'agit d'équations de Freedolm dans les problèmes de "conditions aux limites".

(* *) Cf [26]

Cet exemple schématique suffit à montrer un premier aspect de la manière dont le concept de causalité biologique s'introduit par le formalisme, basé sur les équations intégrales, que nous proposons dans ce travail.

B) CONDITIONS "INITIALES"

A l'instant initial t_0 , le pool intrathyroïdien de l'iode comporte exclusivement la variété isotopique stable de l'halogène, de même d'ailleurs que les autres pools de l'iode, notamment celui des iodures.

Dans ces conditions, la cinétique de captation, observable au moyen du radiotraceur, va dépendre, outre la richesse initiale de ces pools, de la dilution isotopique du radionuclide, dans chaque séquence métabolique.

Par exemple, tant que l'équilibre isotopique n'est pas atteint à chaque étage biochimique du pool intrathyroïdien, le programme cinétique des évolutions respectives de l'activité intrathyroïdienne et de la concentration radioactive des iodures est influencée par les "conditions initiales" de la dilution isotopique à chacun des niveaux



Il est peu probable du reste que cet équilibre soit atteint au cours d'un protocole d'exploration fonctionnelle chez l'euthyroïdien ou le myxoedémateux.

La théorie de l'Hérédité de VOLTERRA-PICCARD intervient,

ici encore, pour aborder ces problèmes de "conditions initiales" au moyen d'équations intégrales à limites, cette fois, variables(*).

Nous verrons comment se distinguent ces deux grandes catégories de problèmes dans notre méthodologie de traitement graphique des données de l'observation.

Nous bornerons ici cette digression spéculative sans avoir épuisé, tant s'en faut, les aspects théoriques et méthodologiques des problèmes en cause.

(*) Cf (13) page 340

B - BASES METHODOLOGIQUES

La détermination expérimentale de la radioactivité intra-thyroïdienne instantanée et de la concentration des iodures fournit au cours des mesures successives une double suite de valeurs numériques.

L'interpolation de ces résultats fournit les graphes respectifs de deux fonctions $Q(t)$ et $C_I(t)$, d'expression analytique inconnue.

L'application à ces courbes de la construction graphique du produit de convolution, proposée par M. PARODI, débouche directement sur l'élaboration de fonctionnelles de couplage entre $Q(t)$ et $C_I(t)$ au moyen d'équations intégrales convolutives.

Cette construction graphique du noyau d'une équation de Volterra de première espèce fournit un premier schéma descriptif, purement formel, d'expression mathématique du processus de captation.

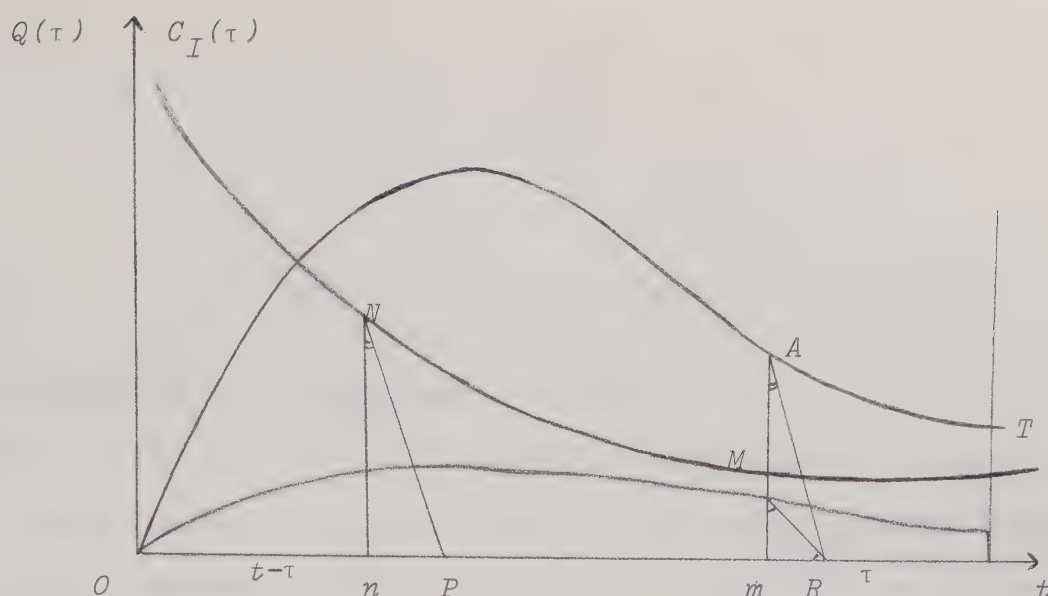


Figure 2

Sur la courbe de fixation $Q(\tau)$, on prend un point A d'abscisse τ . Soit m le point de même abscisse sur Ot .

Sur le même axe on prend un point n d'abscisse $t - \tau$, et soit N le point de la même abscisse sur la courbe $C_I(\tau)$.

On pose $nP = 1$; on joint N à P , et par A on trace AR , parallèle à NP .

Les triangles nNP et mAR sont semblables, d'où :

$$\frac{\overline{nN}}{\overline{mA}} = \frac{\overline{nP}}{\overline{mR}}$$

Par R , on mène la droite RM qui coupe Am en M et telle que $mRM = 45^\circ$. D'où $\overline{mR} = \overline{mM}$.

La relation de similitude peut être remplacée par

$$\frac{\overline{nN}}{\overline{mA}} = \frac{\overline{nP}}{\overline{mM}}$$

et elle équivaut à :

$$\frac{C_I(t - \tau)}{Q(\tau)} = \frac{1}{h_t(\tau)}$$

$$Q(\tau) = h_t(\tau) C_I(t - \tau)$$

en appelant $h_t(\tau)$ l'ordonnée du point M .

Quand τ varie de 0 à t , M décrit le graphe de $h(\tau)$.

Nous pouvons y ajouter que le graphe ainsi déterminé d'une fonction inconnue $h_t(\tau)$, noyau de l'équation de Volterra :

$$Q(\tau) = \frac{d}{dt} \int_0^t h_t(\tau) C_I(t - \tau) d\tau$$

fournit une description purement formelle de la relation de causalité introduite par la captation des iodures plasmatiques entre l'effet $Q(\tau)$ et la cause $C_I(\tau)$.

Le noyau $h(\tau)$ décrit la captation des iodures en tant que facteur d'évolution du compartiment intrathyroïdien, sans analyser :

- ni l'importance relative de son influence sur l'évolution observée

- ni le contenu informationnel du mouvement constaté du radiotraceur à l'égard de la captation des iodures plasmatiques, indépendamment des variétés isotopiques de l'iode qui y figurent.

IV - RESULTATS EXPERIMENTAUX

PRESENTATION

Les premiers résultats, rapportés ci-dessous, visent essentiellement à concrétiser les principes et les bases méthodologiques que nous venons d'exposer.

C'est donc la nature des nouveaux paramètres biologiques, devenus accessibles à l'exploration fonctionnelle, qu'il convient d'y rechercher en premier lieu.

Bien entendu, le détail des interprétations biologiques avancées ici ne marque qu'une étape particulière dans l'exploitation systématique de la méthodologie.

Toutefois il nous paraît important de souligner que ce traitement des données numériques permet, dès ce premier stade, d'atteindre des faits biologiques qui se révélaient non seulement inaccessibles, mais encore contradictaires avec le formalisme usuel.

C'est en particulier le cas pour le processus de recyclage partiel, dans le pool des iodures, de l'iode radioactif libéré par déshalogénation périphérique des hormones thyroïdiennes.

Il semble de même, comme on le verra, que la morphologie des graphes obtenus par construction géométrique caractérise des distinctions fondamentales entre composantes liées :

- à l'effecteur thyroïdien
- à la commande hypophysaire
- au contrôle neuro-endocrinien de cette commande,

dans la physiopathologie des hypermétabolismes.

C'est donc, sans chercher à être complets ni prétendre garantir que les développements ultérieurs de ce travail ne remettront pas en cause certains aspects de l'interprétation, que vont être présentés divers tracés, réputés correspondre aux aspects de la captation des iodures dans :

- a) l'euthyroïdie
- b) divers troubles endocriniens offerts par la pathologie thyroïdienne et préalablement identifiés comme tels, sur la foi des données séméiologiques usuelles
- c) des effets du régime alimentaire sur divers lots de canards également carencés en iode.

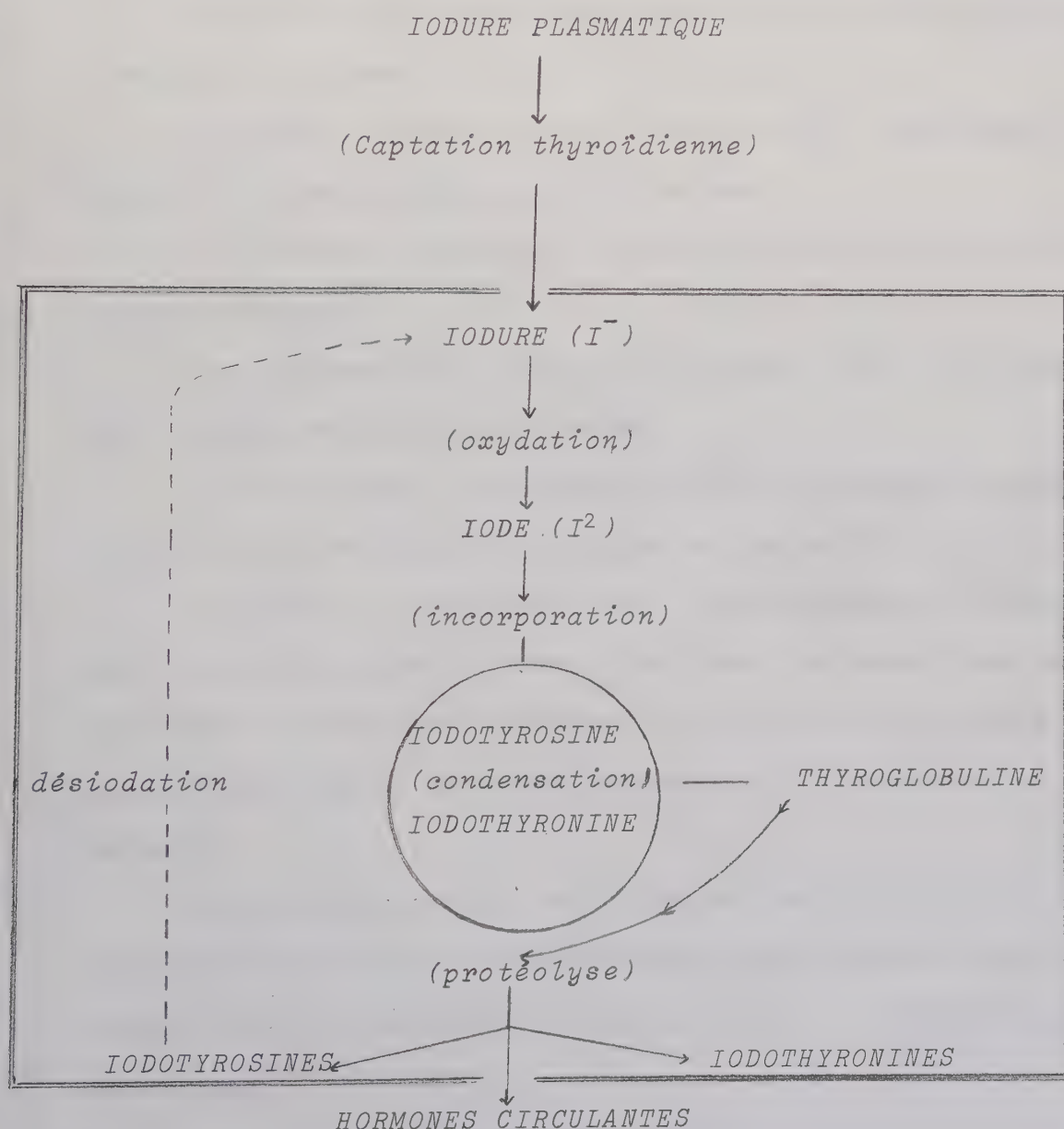
Il s'agira ici de tester si notre méthode permet d'aboutir aux conclusions, antérieurement établies à partir des mêmes données expérimentales, par le Professeur I. ASSENMACHER et ses collaborateurs (*), à qui nous sommes redevables de ces données expérimentales brutes.

A cet égard, rappelons que les documents présentés par les diverses figures correspondent à deux grandes catégories de faits observables :

(*) [1 a]

A) - FACTEURS INTERNES

La construction graphique directe des noyaux $h_t(\tau)$ caractérisent respectivement la proportion apparemment imputable à la thyroïde, dans "l'épuration plasmatique des iodures", 3 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h après l'administration initiale du radiotraceur.



En fait la radioactivité extemporanément présente dans la thyroïde à chaque instant se répartit entre les diverses séquences biochimiques de l'hormonogénèse.

Chacun de ces stades représente une fraction du pool intrathyroïdien de l'iode.

La répartition, dans ce pool, du radiotraceur I^* capté résulte du double mécanisme

- a) de sa dilution isotopique progressive à chacun de ces niveaux réactionnels
- b) de la cinétique des réactions qui transfèrent l'activité d'un niveau biochimique au suivant.

La "mesure" globale de l'activité intrathyroïdienne ne permet évidemment

- ni de résoudre, en cette structure fine, la répartition de la radioactivité instantanée
- ni de suivre les cinétiques des transferts successifs d'activité d'un étage biochimique au suivant.

Pourtant, il est clair que l'hétérogénéité biochimique du pool intrathyroïdien et les cinétiques des réactions qui s'y déroulent influencent largement le bilan de l'activité globale instantanée, seule grandeur accessible à l'observation instrumentale.

Ce sont précisément ces facteurs évolutifs, liés aux cinétiques des réactions d'hormonogénèse que caractérisent les morphologies successives des graphes $h_t(\tau)$, "géométriquement" construits (*figure 3'*).

FIG. 3

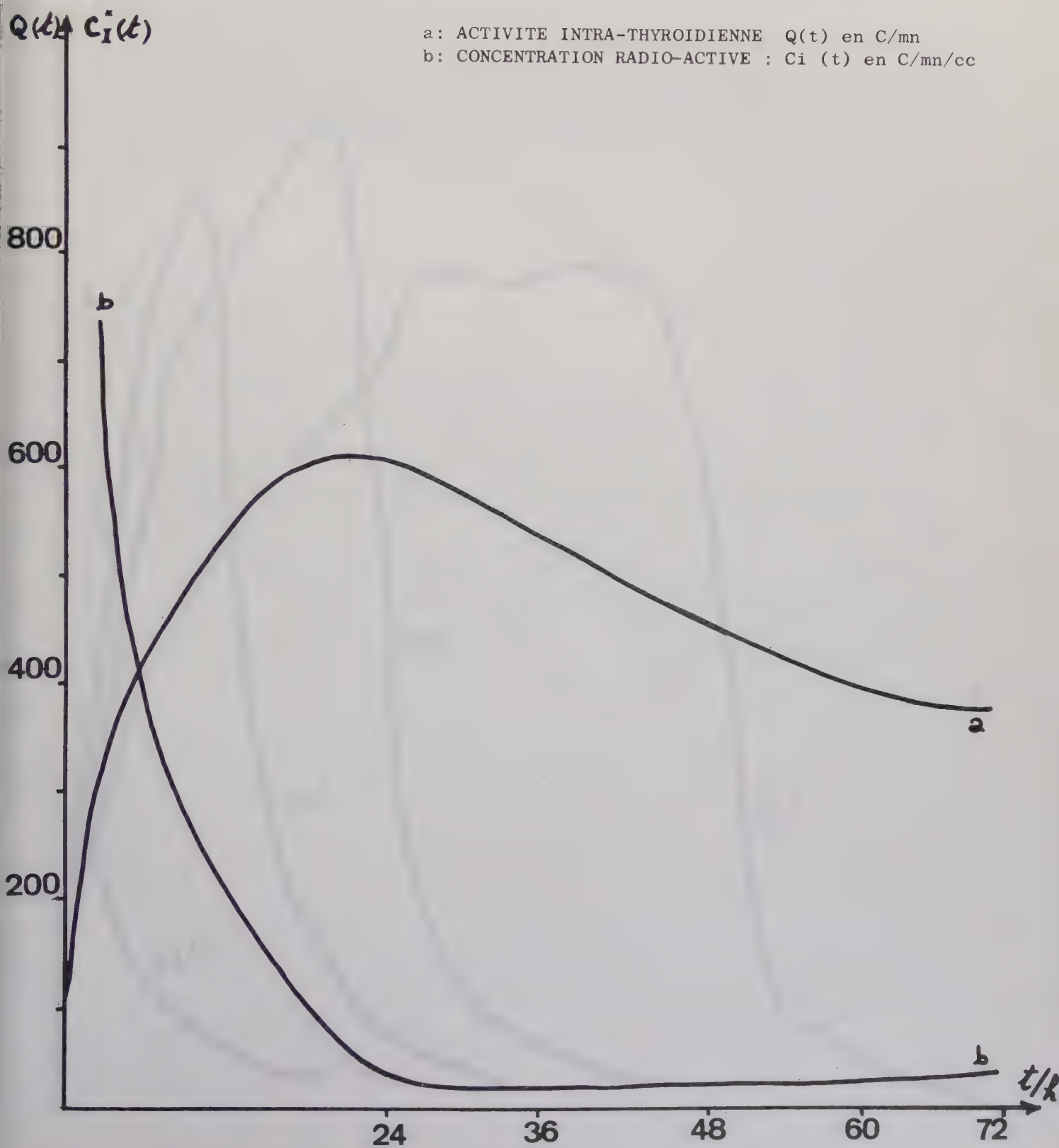
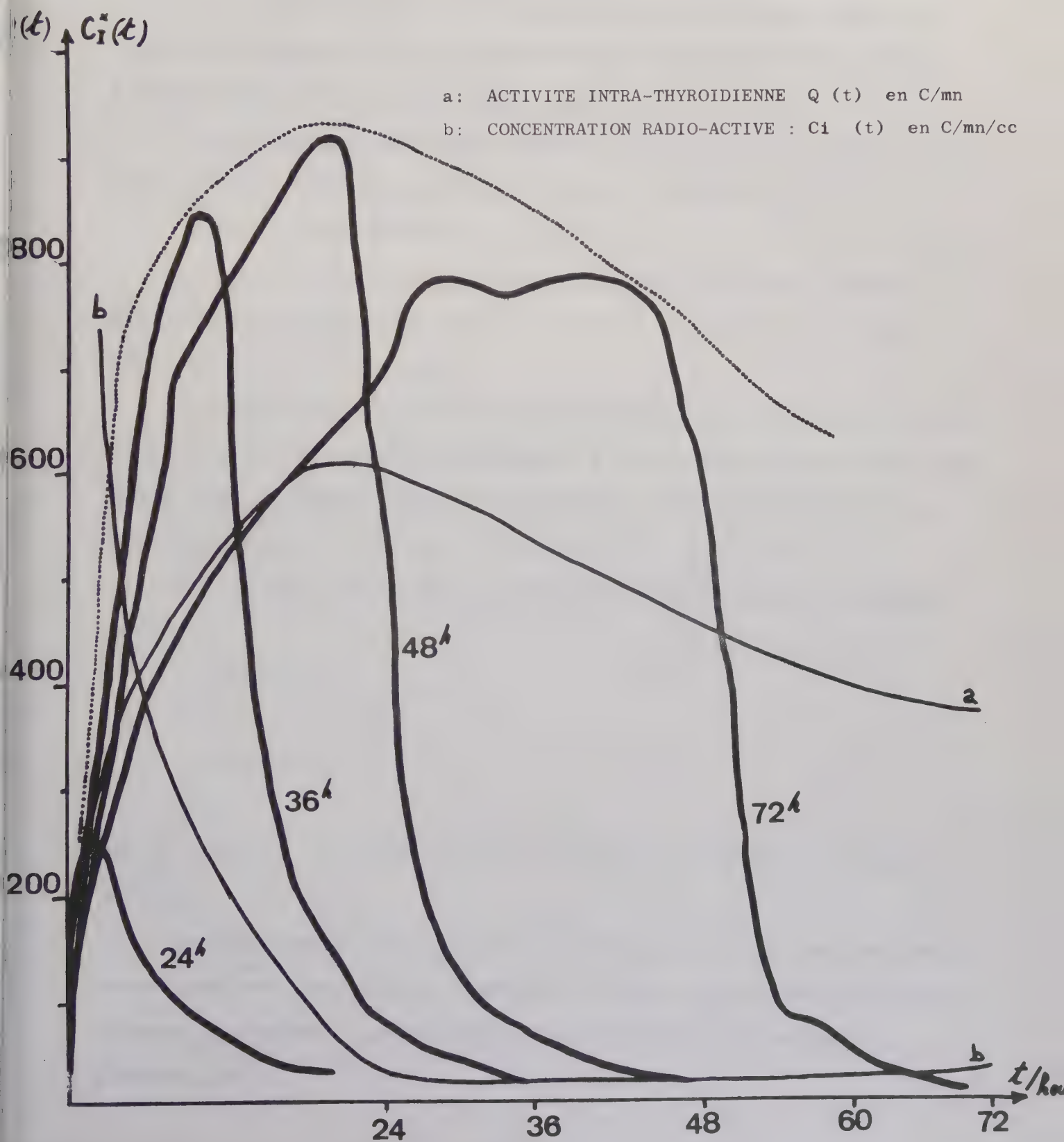


FIG. 3'



En effet, considérons par exemple le tracé $h_{gh}(\tau)$ correspondant à la 3ème heure. Il caractérise, en principe :

- la part imputable à la captation thyroïdienne, dans la variation observée de la concentration radioactive des iodures plasmatiques, au cours de cette période,

- à la lumière des observations recueillies, au cours des trois heures écoulées, depuis l'instant initial.

On sait, bien entendu,

1°) que d'autres organes, comme le rein ou les glandes salivaires, concourent, avec la thyroïde, à épurer le plasma de ses iodures.

L'élimination urinaire d'une fraction de l'activité présente dans le pool des iodures correspond à une fuite irréversible alors que l'iode salivaire subit, en principe, une réabsorption digestive complète.

2°) On sait aussi que le pool des iodures groupe les divers secteurs

- plasmatique
 - érythrocytaire
 - interstitiel
- etc...

entre lesquels se produisent des échanges complexes d'iodures marqués.

Ces échanges d'activité entre secteurs du pool des iodures, tout comme son évacuation, hors de ce pool, au niveau des divers organes épurateurs, passe obligatoirement par le "carrefour plasmatique".

La cinétique d'évolution de la concentration radioactive des iodures, techniquement facile à suivre, au moyen de mesures physiques, a donc une signification biologique beaucoup plus générale que le seul processus de captation thyroïdienne.

La relation de causalité entre ce paramètre et l'activité présente dans le pool intrathyroïdien dépend donc de paramètres cachés, inaccessibles pour la plupart à l'observation directe.

3°) La libération d'hormones marquées dans le torrent circulatoire évacue en outre, hors du pool thyroïdien, une fraction de l'activité présente.

De ce fait, le noyau $h_t(\tau)$ de l'équation intégrale convolutive, construit à partir des données expérimentales disponibles à la 3ème heure, ne concerne que le rôle, apparemment imputable à la captation, dans les faits observés (à la lumière d'une information expérimentale qu'on sait être incomplète).

Lorsque la construction graphique est reprise à la 6ème heure, l'information précédente s'est enrichie, en principe, d'observations complémentaires relatives

- à la poursuite de l'épuration plasmatique des iodures marqués entre la 3ème et la 6ème heure,
- au devenir métabolique pendant cette période de l'activité déjà présente, dès la 3ème heure, dans le pool intrathyroïdien.

Si la redistribution permanente de l'activité intrathyroïdienne entre niveaux successifs de l'hormonogénèse n'influencerait pas la captation, c'est-à-dire si la dilution isotopique du pool intrathyroïdien ne venait pas modérer l'évolution observable,

on devrait, toutes choses égales par ailleurs, observer que la contribution de la thyroïde à l'épuration plasmatique des iodures marqués, entre la 3ème et la 6ème heure, est "comparable" à celle qui lui était attribuée sur la foi des seuls résultats expérimentaux disponibles à la 3ème heure de l'observation.

Nous préciserons cet aspect du problème à propos des diverses entités pathologiques responsables de l'hyperthyroïdie.

B - FACTEURS EXTERNES

Les facteurs externes qui programment la cinétique de renouvellement du pool intrathyroïdien sont, au contraire, caractérisés par l'enveloppe $h(t)$ de la famille des courbes $h_t(\tau)$. (figure 3').

En effet, cette enveloppe caractérise l'adaptation permanente des programmes évolutifs intrathyroïdiens, que nous venons d'évoquer, avec les asservissements de toute nature qui intègrent le métabolisme de l'iode dans la vie de l'individu, inséré dans son environnement biologique (*).

C'est par son intermédiaire que peuvent être discernées diverses perturbations d'origine diencéphalo-hypophysaires susceptibles de déterminer l'hyperthyroïdie.

EUTHYROIDIE

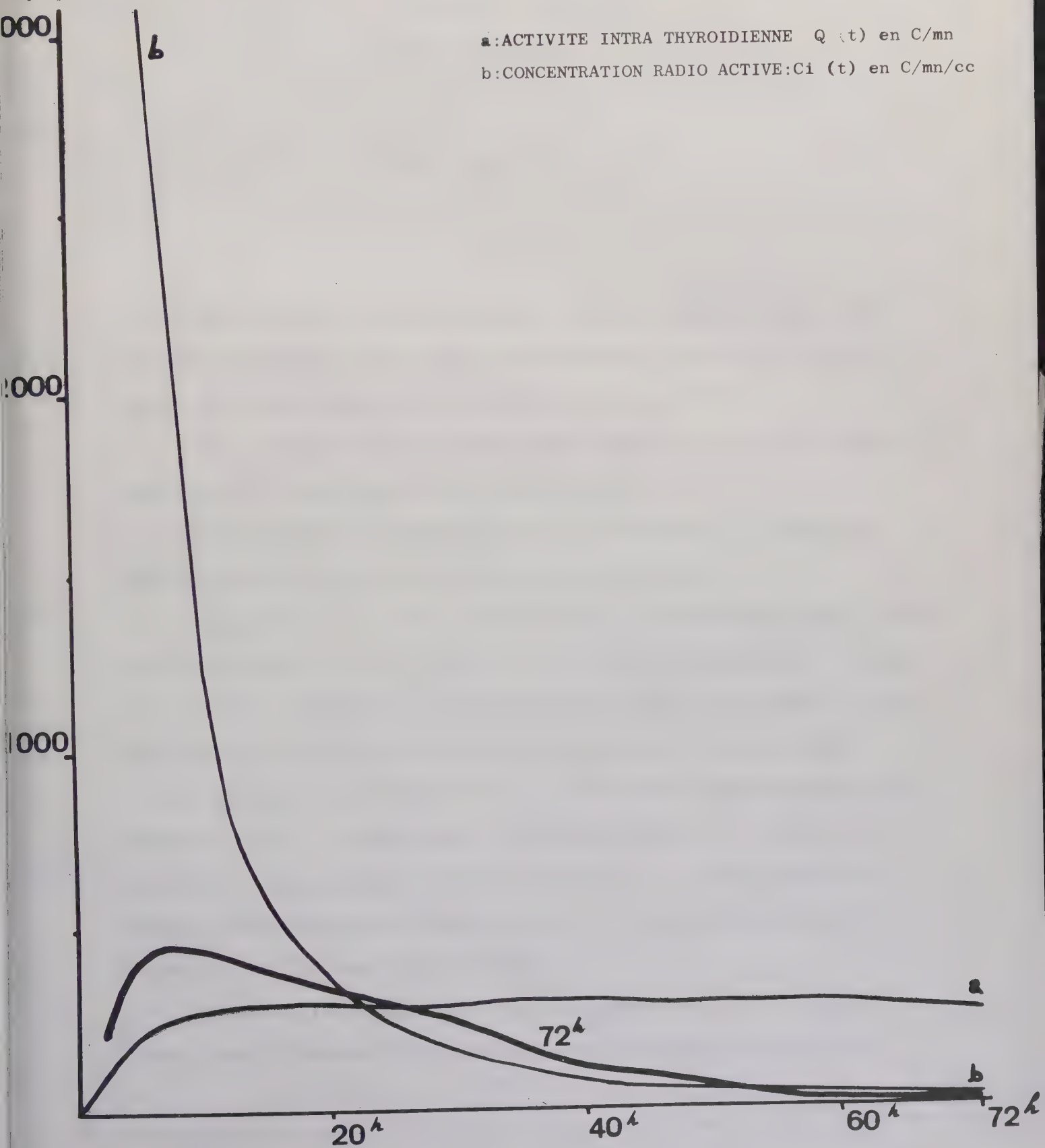
La figure (4) représente le type morphologique des graphes $h_t(\tau)$ qui, dans nos constructions, caractérisent la captation des iodures, chez l'euthyroïdien.

Sans doute les douze constructions effectives que nous avons pratiquées ne suffisent-elles pas à lui conférer la valeur de signe pathognomonique d'une captation "physiologique".

La nécessité de ne retenir, pour une construction qui demande plusieurs heures, que des données instrumentales indiscutables, ne nous a pas permis de multiplier les graphes de ce type par ailleurs relativement rare dans le recrutement de nos sujets "d'expérience" parmi les quelque 2.500 explorations de routine pratiquées, dans le Laboratoire, au cours de la période de deux ans où le présent travail a été poursuivi.

FIG. 4

$Q(t)$ $C_i(t)$



HYPERTHYROIDIES

Biologie humaine

L'analyse de la captation des iodures plasmatiques dans diverses manifestations d'hyperthyroïdie a servi, en quelque sorte, de banc d'essai à notre méthodologie, par :

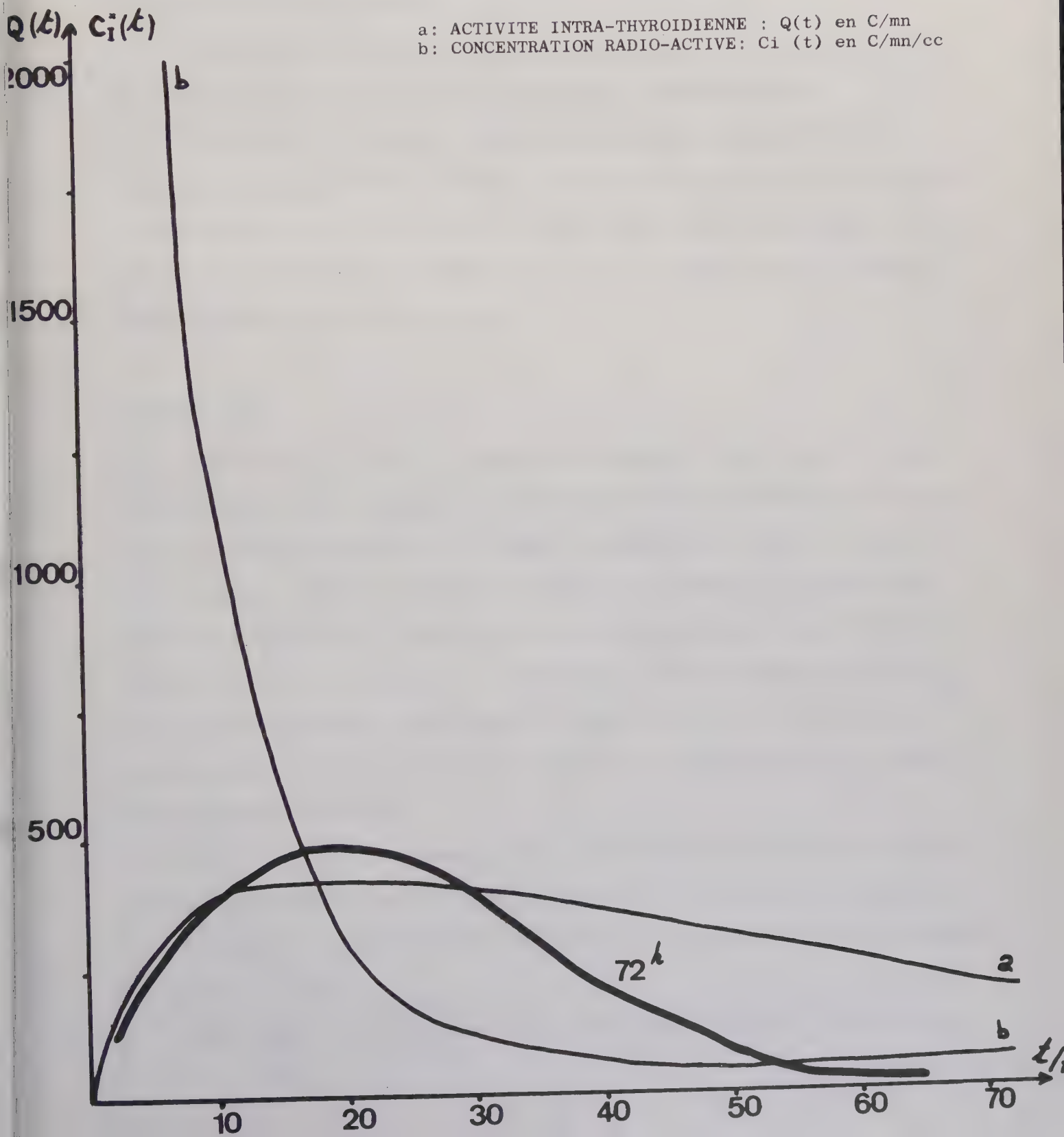
- La richesse des nuances physio-pathologiques qu'offre ce chapitre de l'endocrinologie thyroïdienne
- La précision satisfaisante des résultats de mesures, permise par les valeurs élevées des paramètres
- La prédominance des indications "hypermétaboliques" parmi les explorations fonctionnelles du secteur thyroïdien. C'était là, en effet, autant de facteurs favorables pour tester la sensibilité de nos protocoles de traitement de l'information.

Ce groupe de résultats sur la captation thyroïdienne des iodures réunit 27 syndromes d'hyperthyroïdie. 5 d'entre eux concernent des nodules toxiques (*figure 5*), c'est-à-dire des entités pathologiques dont l'origine se situe en principe au niveau de l'effecteur thyroïdien.

Les 22 autres manifestations d'hyperthyroïdie s'inscrivaient dans l'ensemble polymorphe des perturbations de la

FIG. 5

NODULE TOXIQUE



commande neuro-endocrinienne, susceptibles de déterminer un tableau "d'hypermétabolisme" accompagné ou non d'un cortège de signes de cardiomyopathie.

Il n'entre pas dans notre propos actuel de discuter chacun de ces cas sur le plan de la pathologie thyroïdienne.

Par contre l'analyse comparative de deux observations typiques nous paraît de nature à mettre en lumière ce qu'on peut attendre de notre protocole méthodologique pour démembrer le groupe des "syndromes basedowiens" en plusieurs entités physiopathologiques individualisées.

Observation

Monsieur K... est un homme de cinquante ans, dont le passé pathologique est, jusqu'ici, de nature essentiellement digestive. Dans la période qui suit un grave accident de voiture, dont il fut victime, débute une phase d'amaigrissement qui, sans cause organique apparente, détermine une chute pondérale de l'ordre de quinze kilos en trois mois. L'insomnie et l'irritabilité dont l'éclosion coïncide, aux dires du sujet, avec le début de la chute pondérale, orientent le diagnostic médical vers une éventuelle hyperthyroïdie.

C'est dans cette perspective que nous entreprenons l'exploration fonctionnelle du métabolisme de l'iode, chez ce patient d'autant plus inquiet que persuadé d'être porteur d'une néoplasie maligne.

La figure (6) rapporte les courbes de fixation thyroïdienne

FIG. 6

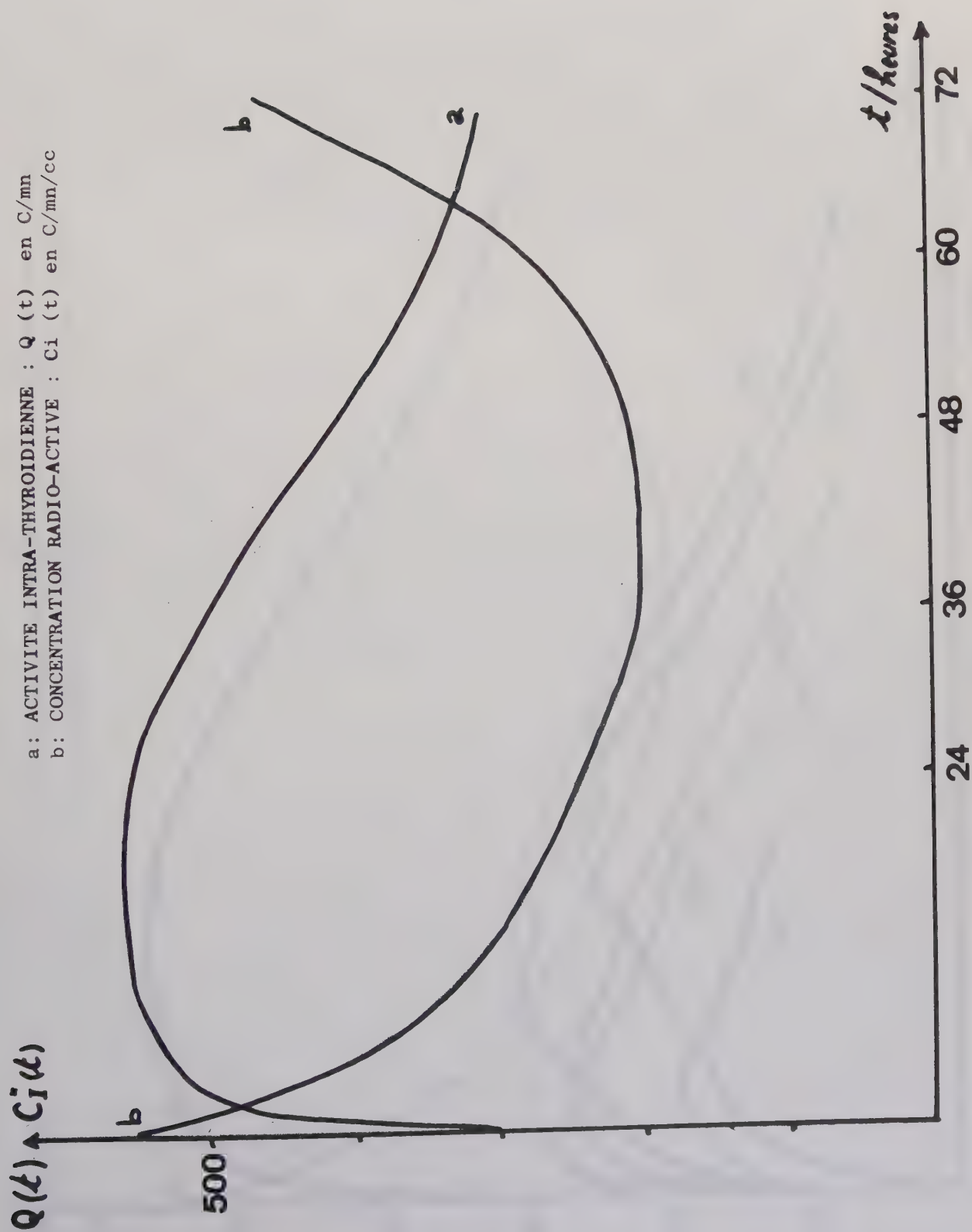
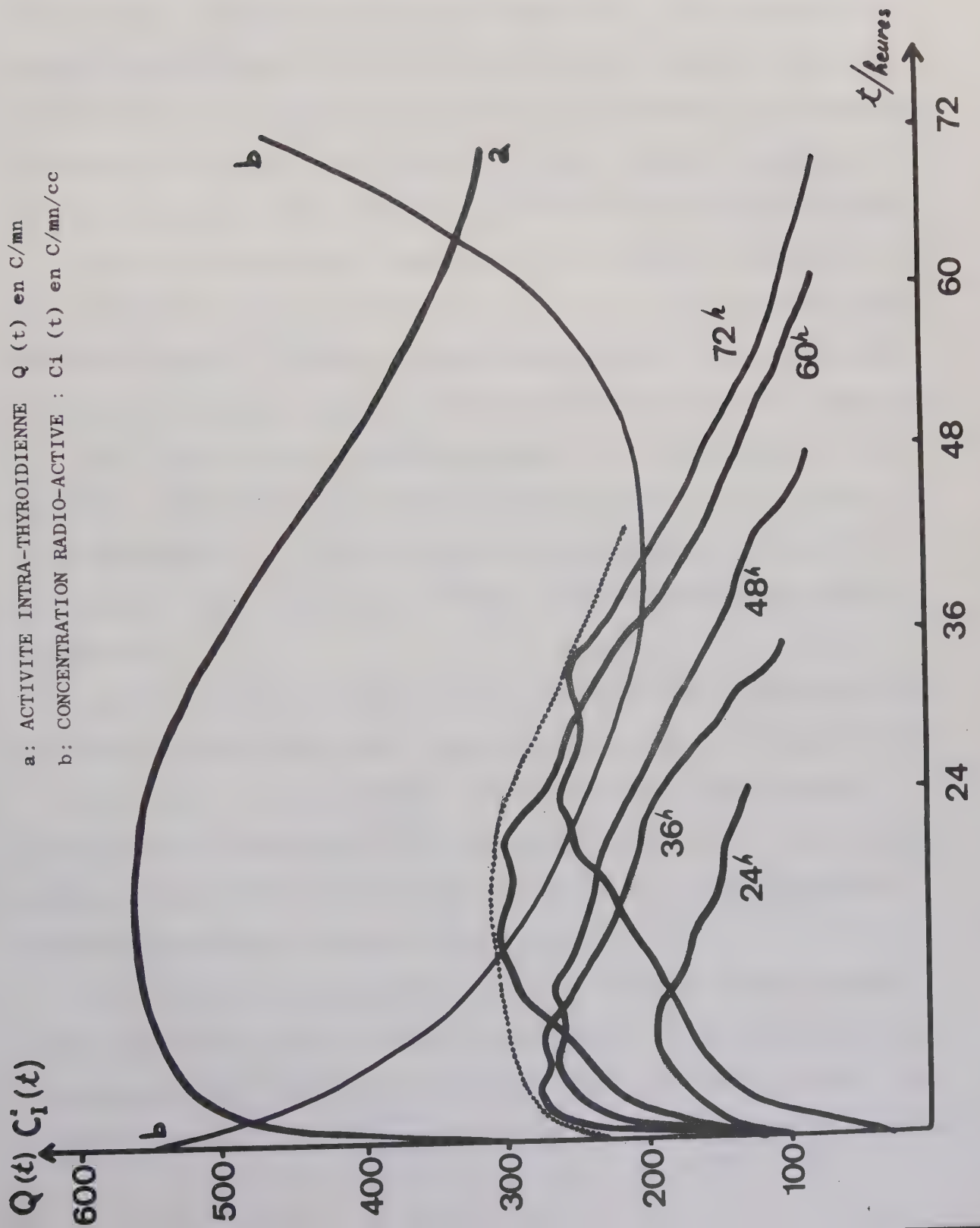


FIG. 6'

a: ACTIVITE INTRA-THYROIDIENNE $Q(t)$ en C/mn
 b: CONCENTRATION RADIO-ACTIVE : $C_i(t)$ en C/mn/cc



et de variation de la concentration radioactive des iodures marqués plasmatiques, relevées à cette occasion.

Le hasard veut qu'à la même époque le Centre hospitalier d'une ville voisine nous adresse Madame N... pour des manifestations pathologiques a priori comparables : chute pondérale d'amplitude et de cinétique à peu près superposables, insomnie, nervosité, irritabilité évoquent le même tableau de dystonie neuro-végétative assez banalement associé aux thyroétoxicoses.

Deux particularités respectives distinguent cependant l'un de l'autre ces tableaux cliniques. Le stress émotionnel relevé chez Monsieur K... dans le passé immédiat de l'apparition des troubles fait défaut dans l'histoire de la maladie de Madame N...

Par contre cette dernière présente une exophtalmie basedowienne caractéristique alors qu'on ne relève à la rigueur, chez Monsieur K..., qu'une rétraction discrète du releveur de la paupière dont témoigne un léger élargissement de la fente palpébrale.

Enfin l'éclat du regard et l'ophtalmoplégie classique des hyperthyroïdiens paraissent superposables chez ces deux sujets.

La figure (7) qui résume les données de l'exploration fonctionnelle chez Madame N... ne paraît pas, sur le plan morphologique, se différencier radicalement de celle qui résume les données homologues relevées chez Monsieur K...

Sans doute peut-on noter quelques nuances morphologiques entre les courbes de variation respectives de la concentration radioactive des iodures plasmatiques chez les deux sujets. Chez l'un et l'autre, les valeurs de ce paramètre physique mesurables

FIG. 7

$Q(t)$ $C_i(t)$

a: ACTIVITE INTRA-THYROIDIENNE : $Q(t)$ en C/mn
b: CONCENTRATION RADIO-ACTIVE : $C_i(t)$ en C/mn/cc

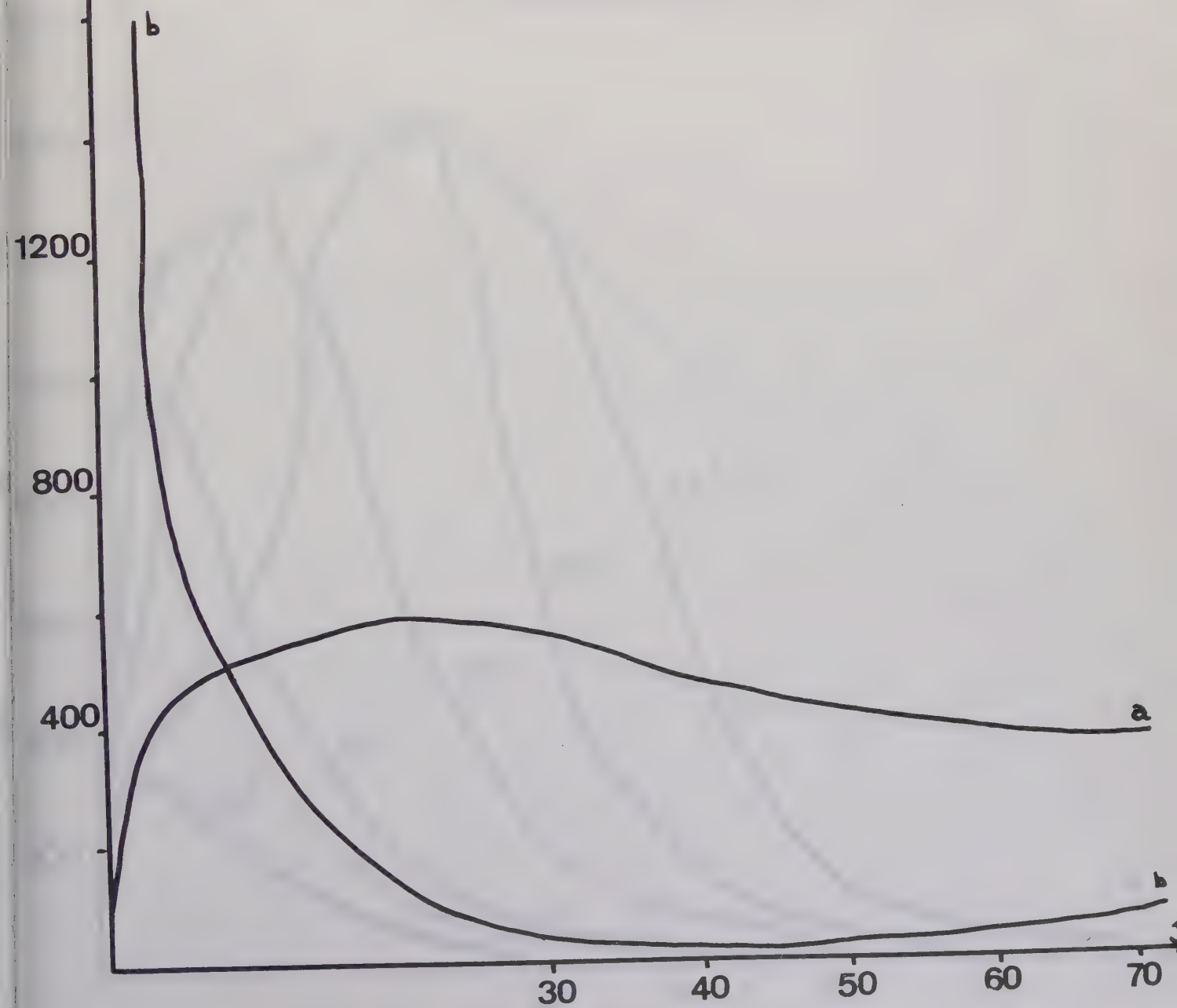
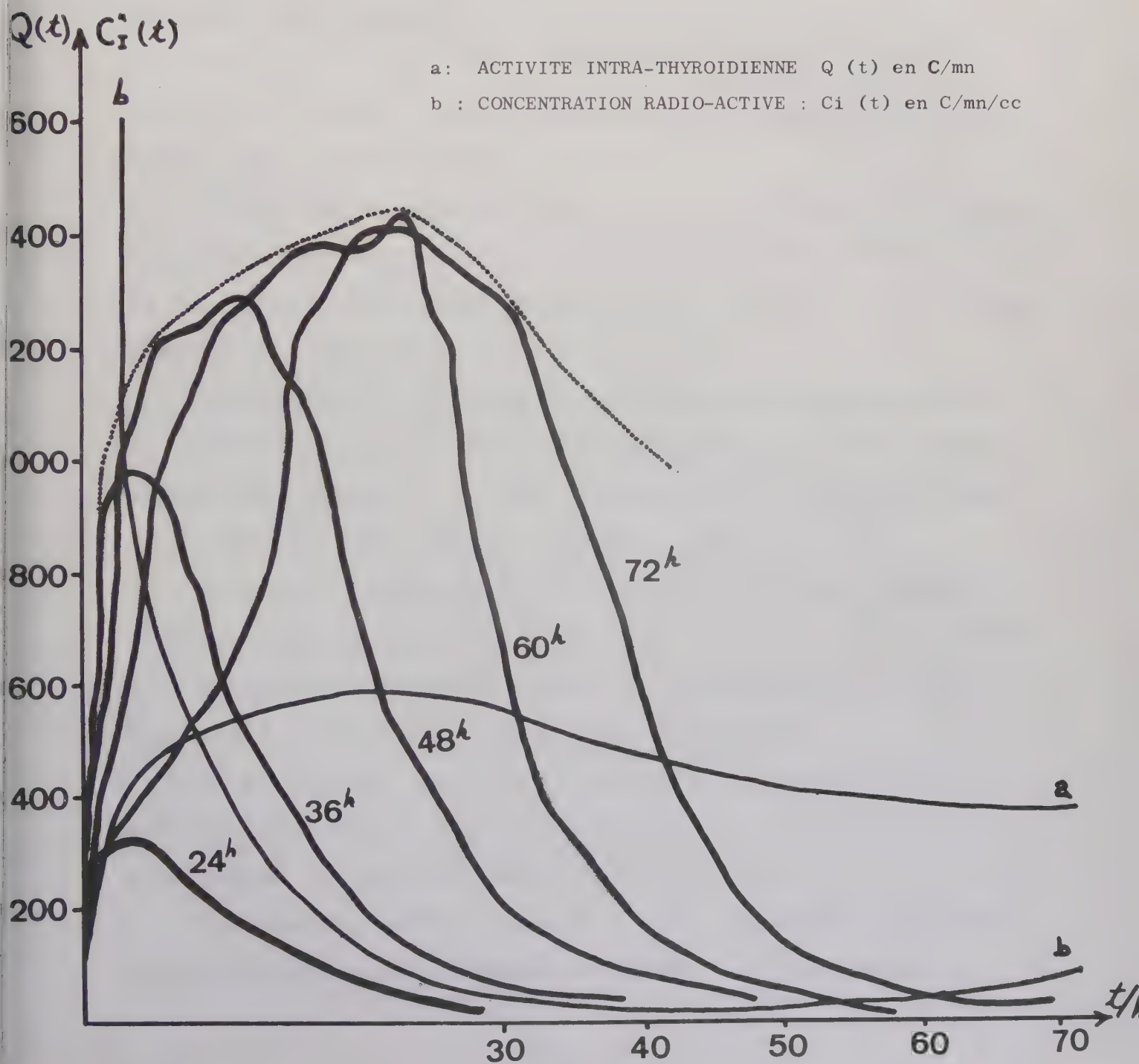


FIG. 7'



passent par un minimum suivi d'une phase de croissance. Chez Monsieur K..., cette phase secondaire fait suite à une décroissance initiale moins accusée que chez Madame N... Par contre, chez cette dernière, le relèvement des valeurs de ce paramètre postérieurement au minimum paraît moins important et moins rapide que chez Monsieur K...

Toutefois il est assez difficile d'apprécier quelle est la part des erreurs systématiques (dans les mesures expérimentales) dans ces divergences discrètes.

L'application de notre protocole méthodologique de construction graphique objective par contre une profonde différence dans la morphologie des tracés respectifs des noyaux $h_t(\tau)$ et de leurs enveloppes respectives (*figures 6' et 7'*).

Conformément à l'interprétation générale de ces graphes, on constate que la captation thyroïdienne joue un rôle prépondérant, chez Madame N..., dans l'épuration de l'activité plasmatiche imputable aux iodures marqués.

En outre les graphes $h_t(\tau)$ tracés à partir des données expérimentales disponibles après 30 h, 40 h, 50 h, 60 h d'évolution se révèlent de morphologie très différente chez Madame N... de l'une à l'autre des constructions successives.

En particulier les valeurs maximales obtenues pour $h_t(\tau)$ subissent des écarts considérables au cours des dix heures d'évolution qui séparent deux tracés consécutifs.

Par contre, chez Monsieur K..., les variations homologues sont beaucoup moins accusées d'un graphe $h_t(\tau)$ au suivant.

Cette constatation éclaire singulièrement les particularités, peu significatives a priori, que nous avons mentionnées au sujet de chaque courbe de décroissance de l'activité des iodures marqués par millilitre de plasma. En effet, la cinétique d'ensemble d'une chaîne d'évolutions successives est contrôlée par le processus le plus lent.

Il faut donc en conclure que, chez Monsieur K..., la dilution isotopique de l'iode radioactif, aux différents stades de l'hormonogénèse intrathyroïdienne, atteint rapidement les valeurs correspondant à l'état de régime, dans la distribution de l'activité intrathyroïdienne entre les différents étages biochimiques de ce pool inhomogène.

Autrement dit, la cinétique d'épuration du plasma en ions ^{131}I était, chez ce patient, relativement plus lente que les cinétiques biochimiques

- d'oxydation de ^{131}I en I_2
- d'iodation de la tyrosine
- de condensation des iodothyrosines en iodothyronines etc...

Les signes de thyrotoxicose témoignaient en outre de la rapidité d'évacuation de l'activité intrathyroïdienne présente par libération d'hormones marquées dans le torrent circulatoire.

Dès lors il devenait logique d'en conclure que le renouvellement accéléré du pool intrathyroïdien devait être imputable à la cinétique de libération, à vitesse supranormale, des produits de l'hormonogénèse intrathyroïdienne dans le sang efférent.

L'observation relativement rapide et importante de la

concentration radioactive des iodures plasmatiques, après passage par une valeur minimum significative d'une épuration plasmatique très incomplète apportait la notion que la consommation périphérique supranormale des hormones thyroïdiennes marquées :

1°) représentait un facteur causal de leur évacuation rapide hors du pool thyroïdien

2°) entraînait par la déshalogénéation des molécules hormonales impliquées dans le métabolisme cellulaire anormalement intense le recyclage partiel de l'iode hormonal, dans le pool des iodures.

Enfin la captation thyroïdienne des iodures plasmatiques apparaissait comme la phase lente du métabolisme de l'iode par la triple constatation

1°) de ce que la rapidité d'épuration des iodures plasmatiques laissait subsister une concentration radioactive résiduelle encore notable au moment où le recyclage partiel de l'iode hormonal venait réalimenter le pool des iodures.

2°) de ce que la diffusion en phase liquide, sur gradient de concentration, du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire, du pool des iodures ne pouvait, par définition, que ralentir la décroissance de leur concentration radioactive dans le plasma, mais non inverser le sens de variation de ce paramètre au cours du temps.

En d'autres termes, le processus de recyclage pourrait seul interpréter l'observation du relèvement des valeurs de cette concentration, relèvement dont l'amplitude témoignait de la primauté du flux de recyclage sur le flux d'épuration, postérieur

rement à l'instant où l'activité ionique résiduelle de l'iode plasmatique passait par sa valeur minimum.

3°) Non seulement il était donné d'observer ce relèvement substantiel des valeurs de la concentration radioactive des iodures, mais encore le fait que, depuis le début de cette seconde phase évolutive, cette réalimentation du plasma paraissait constamment s'accélérer, jusqu'à la 72ème heure de l'évolution, c'est-à-dire à l'instant des dernières mesures instrumentales.

Autrement dit, la courbure du segment ascendant de la courbe représentative de la concentration radioactive des iodures plasmatiques introduit un terme "d'inertie" dans la cinétique observable de l'épuration du plasma en iode minéral. C'est là un argument complémentaire en faveur de la passivité du processus de captation relativement aux mécanismes physio-pathologiques en cause.

Ces particularités s'opposent, point par point, aux particularités homologues observables dans le cas de Madame N...

Chez cette patiente, en effet, les profondes différences morphologiques entre les tracés $h_t(t)$ successifs témoignent de ce que la variation de l'activité intrathyroïdienne globale s'accompagne d'une profonde redistribution interne des atomes radioactifs entre les divers stades de l'hormonogénèse, sous l'influence des cinétiques respectives des réactions biochimiques en cause.

Il apparaît que pendant les 72 heures de l'observation expérimentale la dilution isotopique de chacune des fractions du pool intrathyroïdien n'ait pu atteindre une valeur "de régime".

C'est donc que la cinétique de captation thyroïdienne est suffisamment rapide pour accumuler, dans les étapes initiales de l'hormonogénèse, une activité que ne suffisent pas à évacuer les vitesses des réactions biochimiques suivantes.

C'est donc, ici, la chaîne des processus d'hormonogénèse qui constitue apparemment la phase lente des mécanismes de renouvellement de l'iode dans le pool thyroïdien. Comme les manifestations de thyrotoxicose témoignent de la consommation périphérique anormalement élevée, des hormones thyroïdiennes, il faut en conclure à l'accroissement pathologique simultané des processus de captation des iodures et de vidange hormonale de la thyroïde.

Bien que le recyclage puisse, chez Madame N..., être aussi intense que chez Monsieur K..., ses manifestations observables sont beaucoup plus discrètes, compte tenu du flux supranormal de captation des iodures.

C'est bien en effet ce dont témoignent :

- la très faible valeur observée pour le minimum de la concentration radioactive résiduelle des iodures plasmatiques
- la discrétion et la lenteur du relèvement des valeurs de cette concentration, postérieurement au minimum.

Dès lors, le cas de Monsieur K... se précise quelque peu, sur le plan pathogénique. En effet, le "stress" déterminé par l'accident de voiture peut être incriminé dans le déclenchement des troubles observés. Une telle éventualité était déjà reconnue dans la première description donnée par PARRY du goître exophtalmique.

Quelque peu oubliée, depuis lors, dans la description clinique des hyperthyroïdies, sinon à titre d'éventualité vraisemblable, sur la foi de coïncidences statistiquement significatives, cette notion revient d'actualité avec le développement moderne de la neuro-~~end~~ocrinologie.

Pour le cas qui nous occupe, il paraît utile de rappeler brièvement quelques éléments du substratum neuro-anatomique des déterminations émotionnelles et affectives de la vie de relation.

Il s'agit, tout au plus, de situer certaines perspectives nouvelles que notre méthodologie paraît ouvrir à l'Exploration fonctionnelle par radiotraceurs.

Nous ne saurions par conséquent envisager un rappel, même schématique, sur la topographie ou la systématisation des structures les plus complexes du système nerveux central. On pourra se reporter, à ce point de vue, sur les descriptions citées en référence (*) (* *).

Bornons-nous à rappeler que les réactions émotionnelles

a) répondent en règle à la réception de messages sensoriels et sensitifs au niveau de l'allo-cortex limbique et des segments orbitaires du néopallium ;

b) que ces réponses comportent toujours

1°) une composante motrice

2°) une composante végétative

c) le message afférent passe par le relai du noyau antérieur principal du thalamus, auquel, dans les problèmes qui nous

occupent, il parvient, en principe, par le faisceau mamillo-thalamique de Vicq d'Azyr.

d) Les voies efférentes comprennent :

A) - un contingent de fibres à destinée hypothalamique

1°) végétatives

- vers les noyaux trophotropes de l'hypothalamus antérieur et les noyaux latéraux du tuber, à partir du cortex cingulaire et après relais dans le complexe septal
- vers les noyaux ergotropes de l'hypothalamus postérieur à partir du cortex préfrontal.

2°) secrétaires

- vers les noyaux périventriculaires du tuber par des fibres rétrogrades repassant par le noyau thalamique antérieur principal et le faisceau de Vicq d'Azyr, via le complexe mamillaire.

B) - un contingent de fibres végétatives à destination :

1°) épithalamo-épiphysaire

2°) habénulo-interpédonculaires

acheminées par le faisceau de retroréflexe de Meynert à destination de la substance réticulée.

C) - un contingent de fibres strio-palliales destinées aux structures sous-corticales de la motricité extra-pyramidale etc...

Au stade actuel de la neuro-endocrinologie, on ne peut émettre que des présomptions quant à l'intégration fonctionnelle de ces

structures rhinencéphaliques dans une supercommande du contrôle des fonctions thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope de l'hypophyse par

- la structure activatrice que représenterait le complexe hypothalamo-hypophysaire (*)

- la structure inhibitrice qu'on voudrait voir dans le complexe épithalamo-épiphyse de Roussy et Massinger (* *).

Tous détails sur ces problèmes et les structures correspondantes figurent dans les articles cités en référence avec une bibliographie plus complète.

Or si nous reprenons les caractères respectifs des manifestations d'hyperthyroïdie chez Madame N... et chez Monsieur K..., on relève :

1°) chez la première, l'absence du stress émotionnel qui coïncidait, chez le second, avec le début des troubles.

2°) Le fait que Madame N... présentait une exophtalmie très importante alors qu'on ne relevait, chez Monsieur K... qu'un discret élargissement de la fente palpébrale, en rapport avec une légère rétraction du releveur de la paupière, sans exophtalmie.

Sans nous livrer à des hypothèses physio-pathologiques hasardeuses, il semble bien que les particularités morphologiques relevées plus haut, entre graphes $h_t(\tau)$ successifs, traduisent, chez ces deux sujets, des altérations de niveau différent dans le contrôle de la fonction thyroïdienne.

En effet, chez Monsieur K... :

a) Bien que le test de Werner se soit révélé négatif,

(*) {20 b}

l'administration de triiodotyronine a déterminé une reprise de poids et l'amélioration des troubles subjectifs (thermophobie, irritabilité, insomnie, etc...).

b) La faible variation, d'un graphe $h_t(\tau)$ au suivant, de l'ordonnée des maxima de ces courbes, est retrouvée dans les perturbations de la physiologie thyroïdienne, en rapport avec les goîtres pubertaires et les goîtres hyperfolliculiniques.

On sait que la physiopathologie de ces goîtres réside dans l'hyperplasie réactionnelle à une consommation tissulaire supra-normale des hormones thyroïdiennes. On conçoit dès lors que les valeurs comparables des maxima successifs des courbes $h_t(\tau)$ traduise la permanence de l'activité spécifique du radiotraceur, à chacune des étapes biochimiques par lesquelles passent les atomes traceurs pendant leur séjour dans le pool intrathyroïdien.

Les vitesses réactionnelles correspondent en quelque sorte à l'optimisation des cinétiques d'hormonogénèse, face aux besoins périphériques supra-normaux en hormones thyroïdiennes.

Le test de Werner déterminerait, dans ce cas, l'amélioration subjective obtenue par l'apport complémentaire de triiodothyronine exogène venant concourir, avec les apports endogènes de l'hormonogénèse thyroïdienne, à la satisfaction des besoins tissulaires.

L'insuffisance de cet apport complémentaire est parfaitement compatible avec la constatation objective de la négativité du test de Werner, sur la cinétique de captation.

Il est clair que, dans cette perspective, la signification du test de Werner apparaît radicalement distincte de l'inter-

prétation usuelle de son influence sur le feed-back des hormones thyroïdiennes circulantes sur la fonction thyroïdienne de l'hypophyse.

Cette conception classique, si féconde pour individualiser le nodule toxique des autres hyperthyroïdies, n'est nullement remise en cause dans la digression qui précède. Il faut, tout au plus, y voir une extension possible des indications de cette épreuve dynamique.

Chez Madame N... par contre, l'évolution morphologique considérable relevée entre les graphes $h_t(\tau)$ successifs montre que la redistribution interne du radiotraceur, entre les différents étages biochimiques du pool intrathyroïdien, apparaît comme un processus plus lent que le renouvellement global de l'iode instantanément présent dans la thyroïde.

La captation des iodures apparaît chez Madame N..., contrairement à ce qui était observé chez Monsieur K..., comme un processus pathologique "actif" c'est-à-dire figurant parmi les causes des manifestations d'hyperthyroïdie présentées par cette malade.

Peut-être n'y a-t-il, de l'un à l'autre de ces cas, qu'une graduation dans l'importance des dysrégulations affectant le contrôle de la commande hypophysaire. Toujours est-il que le test graphique comparatif apporté par notre méthodologie semble de nature à favoriser le démembrement des hypermétabolismes supratheroïdiens.

BIOLOGIE ANIMALE

Nous devons à l'amabilité du Professeur I. ASSENMACHER d'avoir pu étendre nos exploitations méthodologiques des résultats de mesures au domaine de la Biologie animale.

Les données numériques proviennent d'un travail expérimental poursuivi dans son Laboratoire et visant à analyser l'influence du niveau de la ration alimentaire sur la captation thyroïdienne du Canard, par ailleurs carencé en iode.

Les mesures concernaient, plus précisément, quatre lots de canards également carencés en iode, mais dont

- le premier lot était en outre soumis au jeûne complet
- le second recevait l'alimentation correspondant à 25 % de la ration intégrale du régime Remington
- les suivants bénéficiaient respectivement des 50 % et 100 % de cette ration comme apport alimentaire exclusif.

Dans chacun de ces lots, les contingents d'animaux sacrifiés après des durées variables de l'évolution métabolique fournissaient par voie statistique :

- La courbe de "fixation" thyroïdienne, établie par des comptages sur scintillateur de l'activité des thyroïdes prélevées à l'autopsie ;

- Les valeurs correspondantes de la concentration radioactive des iodures plasmatiques, mesurée par chromatographie selon Blanquet et Meyniel.

Mis à part les différences entre les protocoles de mesures, le matériel "graphique" exploitable par notre méthode était donc comparable à celui dont nous disposions en Biologie humaine.

Nos constatations furent alors les suivantes :

1er lot (animaux soumis au jeûne complet)

L'aplatissement du tracé du noyau $h_t(\tau)$ (figure 8) déterminé graphiquement à la 24ème heure, témoigne de la "passivité" sur le plan biologique du processus de captation des iodures marqués.

En effet, l'incorporation du radiotraceur dans le pool intrathyroïdien évoque un transfert par diffusion sur gradient des iodures plasmatiques vers le secteur labile des ions I^- du pool de l'iode intrathyroïdien.

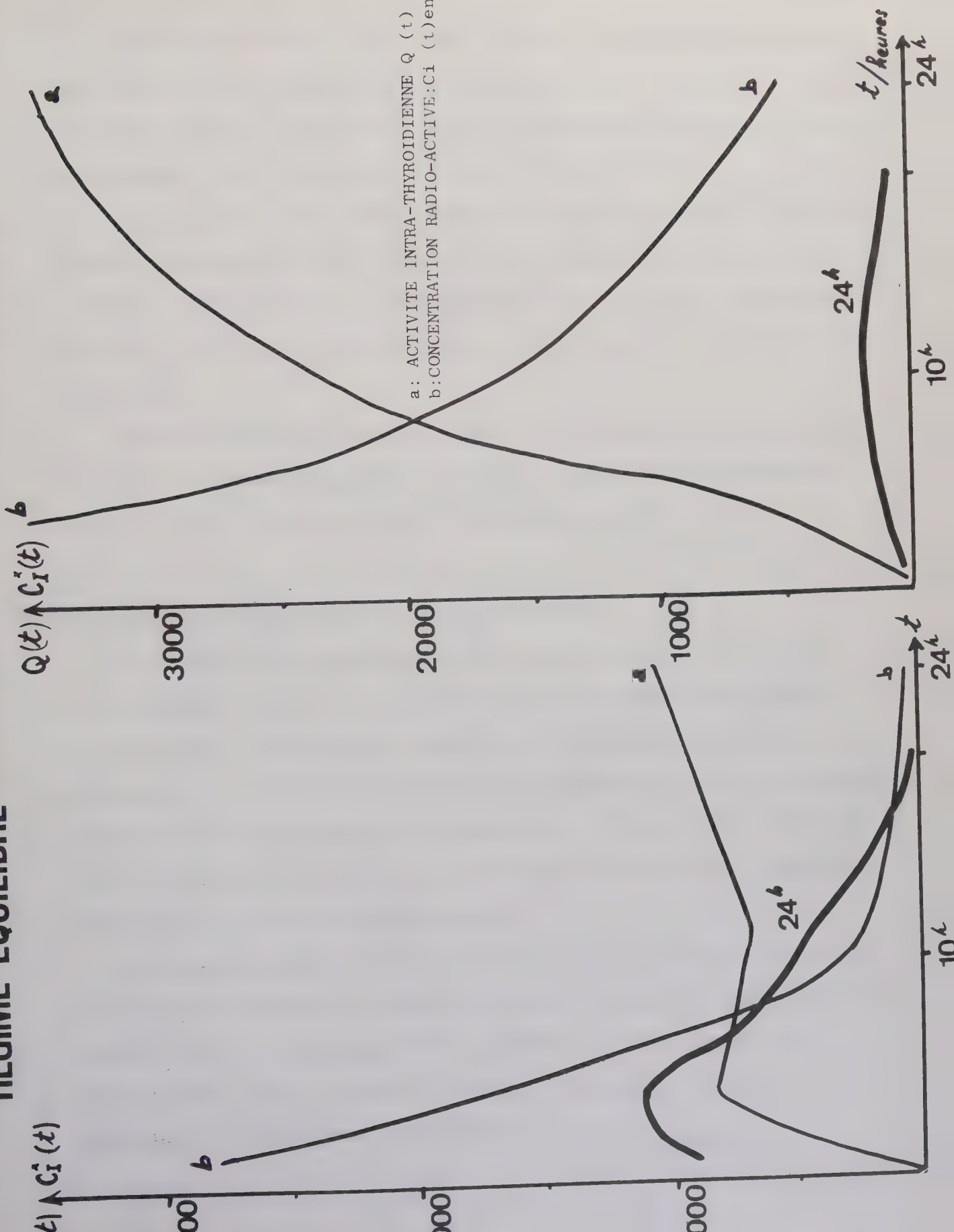
Bien que cette image physico-chimique soit, sans nul doute, trop précise, c'est bien ce qu'évoque la morphologie monotone, lentement croissante, de la courbe de fixation.

En d'autres termes, la thyroïde semble concourir passivement à l'épuration du plasma en iodures marqués grâce à l'appauvrissement préalable du pool intrathyroïdien de l'iode, déterminé par la carence d'apport de cet halogène.

Les séquences suivantes qui préludent à l'hormonogénèse (oxydation, iodation de la tyrosine, etc...) semblent n'évacuer l'activité présente dans le pool labile, vers les étages biochimiques supérieurs, que selon des vitesses réactionnelles très faibles devant le début de captation "sur gradient".

REGIME EQUILIBRE

0% R.R.



a.: ACTIVITE INTRA-THYROIDIENNE $Q(t)$ en C/
 b.: CONCENTRATION RADIO-ACTIVE: $C_i(t)$ en C/mn

FIG. 8

t/heures
 24^4
 10^4

Sans doute est-on fort loin d'avoir une connaissance complète du rôle de l'équilibre nutritionnel sur l'équilibre hormonal. Il semble acquis, néanmoins, que la thyroxine intervienne physiologiquement pour favoriser l'anabolisme protéique.

On peut dès lors interpréter ce ralentissement de l'hormonogénèse intrathyroïdienne chez le Canard soumis au jeûne total comme la conséquence du catabolisme tissulaire qui seul assure chez lui les besoins énergétiques qu'il ne peut tirer de l'alimentation.

Cette hypothèse apparaît plus plausible que le déficit en équipement enzymatique ou en substrat tyrosinique qui peuvent être, a priori tout au moins, également évoqués.

2ème lot (25 % de la dose Remington intégrale)

La captation thyroïdienne des iodures, chez les animaux de ce groupe, offre à un moindre degré les mêmes caractères. On reconnaît toutefois une captation plus rapide permettant de décomposer la courbe de fixation en un segment initial ascendant. Il est suivi d'un plateau correspondant à l'équilibre entre les flux d'entrée et de sortie du radiotraceur en voie de renouvellement dans le pool intrathyroïdien.

Le maximum plus accusé du graphe $h_t(\tau)$ (figure 9) témoigne de ce que la vitesse de captation est, en partie, déterminée par les besoins de l'hormonogénèse qui évacue sensiblement une fraction de l'activité présente dans le secteur labile, vers les étapes biochimiques supérieurs.

25% R.R.

50%

$Q(t) \cdot C_i(t)$

$Q(t) \cdot C_i(t)$

a: ACTIVITE INTRA-THYROIDIENNE $Q(t)$ en C/mn
b: CONCENTRATION RADIO-ACTIVE : $C_i(t)$ en C/mn/

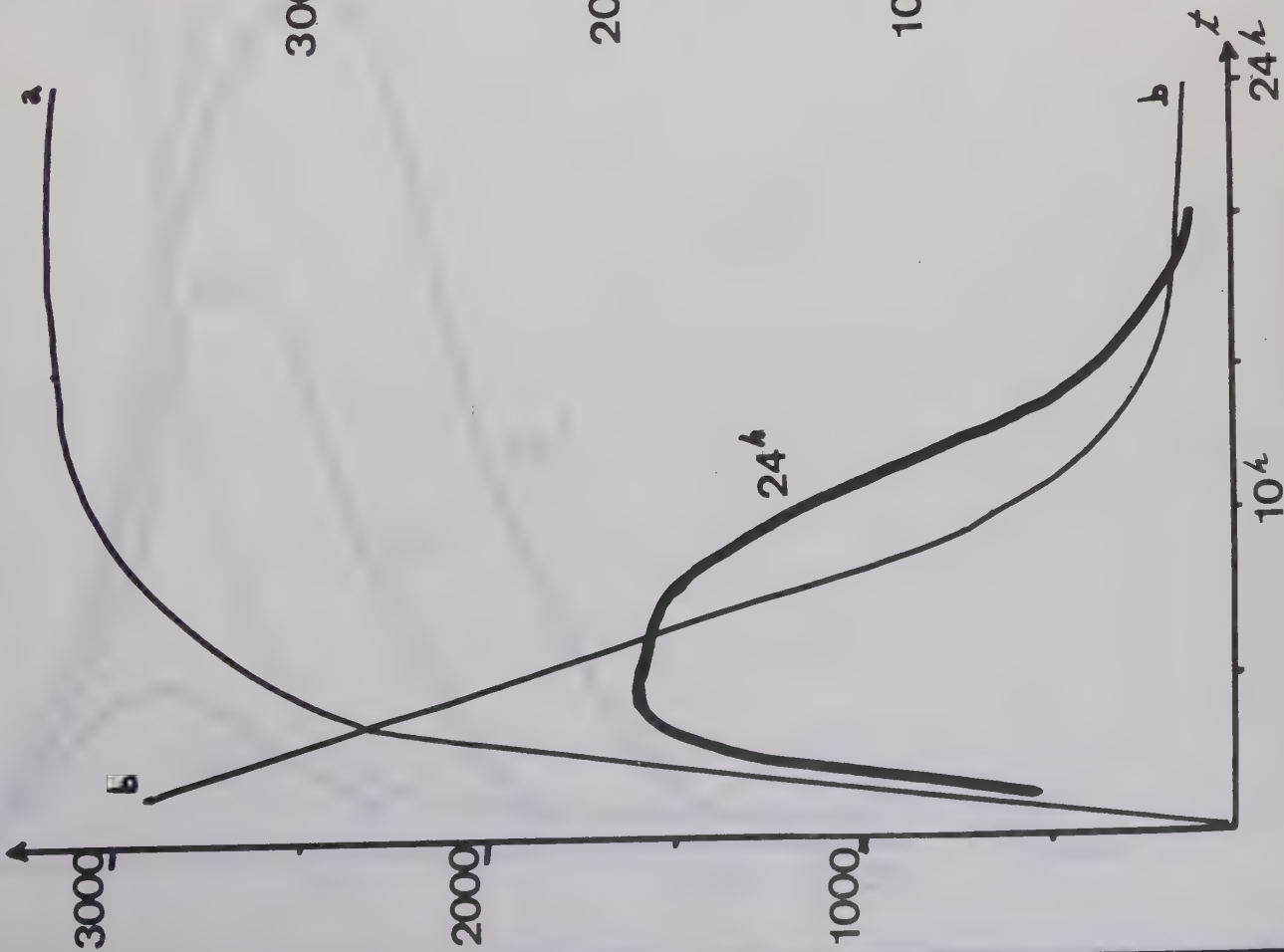


FIG. 9

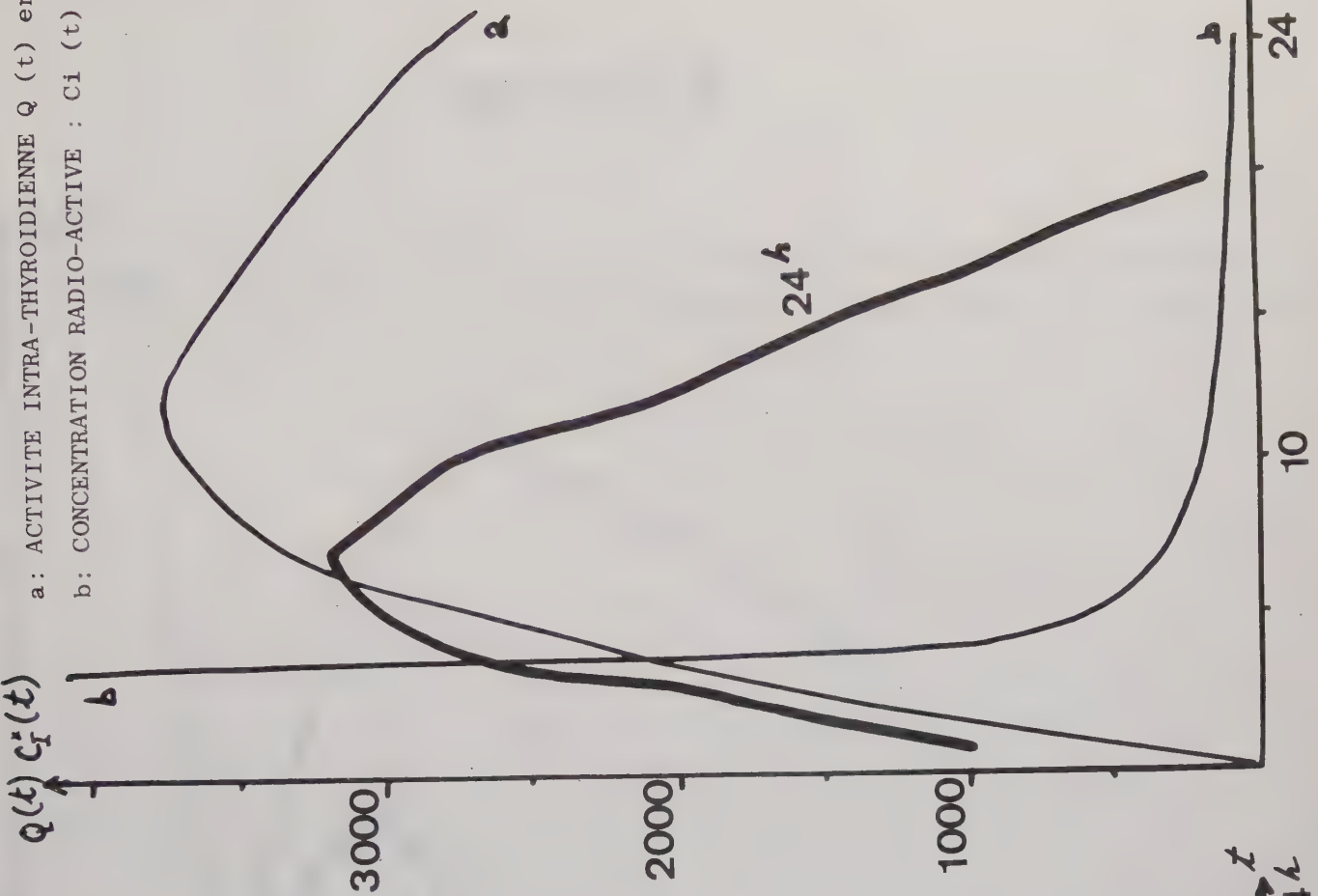
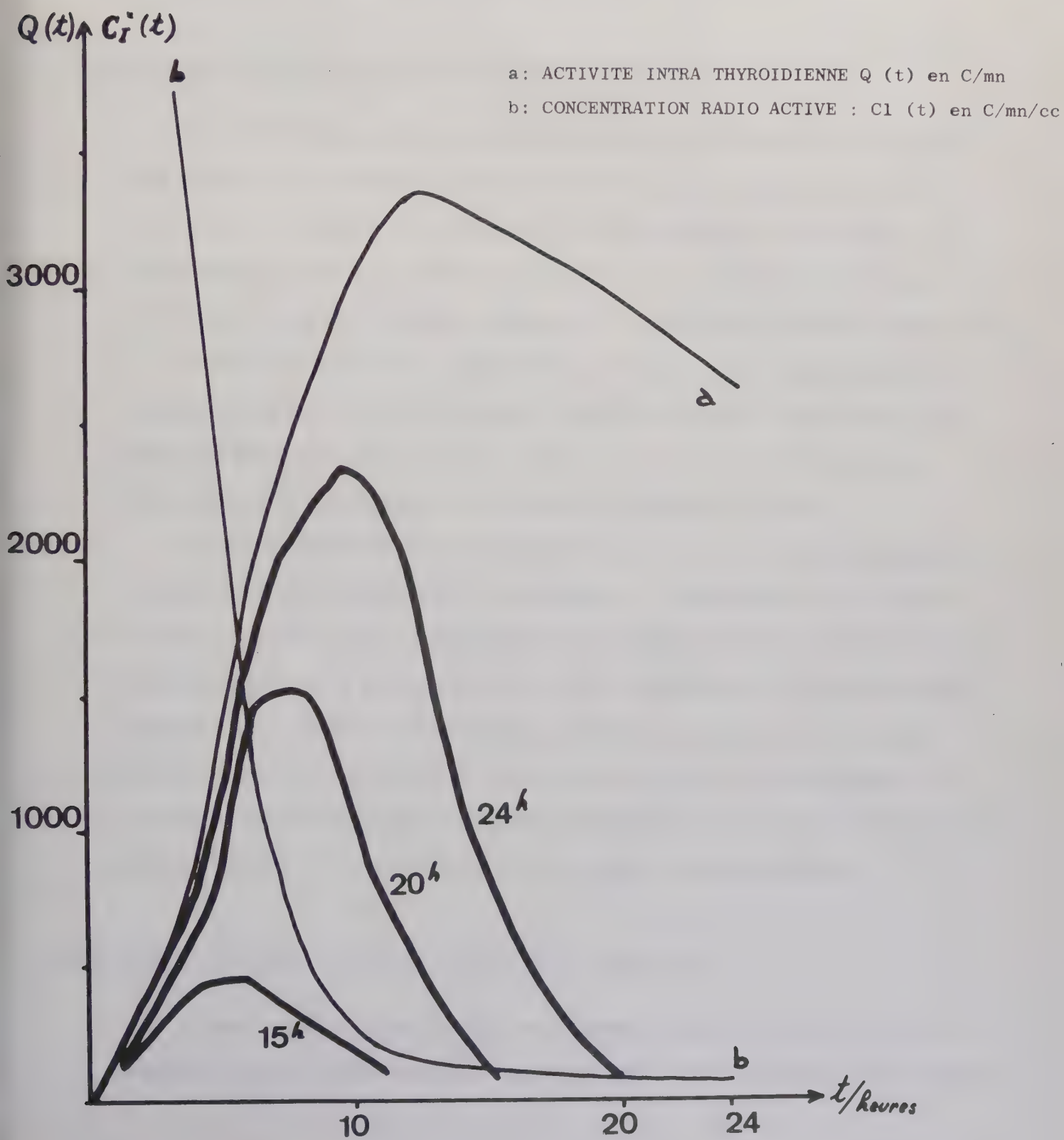


FIG. 10

100 % R.R.



Dans le cadre de l'interprétation proposée, on peut y voir la moindre importance relative du catabolisme protéique dans la couverture des besoins énergétiques de l'organisme.

3ème lot (50 % de la ration Remington intégrale)

La morphologie de la courbe de fixation, tout en restant comparable à la précédente, accuse une phase ascendante plus brève par un segment de pente plus raide suivi d'une phase de décroissance lente, postérieurement à la transition qu'assure le passage par une valeur maximum de l'activité intrathyroïdienne.

Parallèlement, les graphes $h_t(\tau)$ (figure 9) présentent des maxima accusés, mais de valeurs comparables, qui témoignent de l'importance du processus de captation parmi les mécanismes biologiques d'épuration du plasma en iodures marqués.

La poursuite de l'interprétation, dans la même perspective, suggère que le catabolisme protéique ne représente plus, dans ce cadre nutritionnel, la source principale des disponibilités énergétiques, non plus que le facteur essentiel du métabolisme périphérique. Dès lors, on peut présumer que chez ces animaux carencés en iode exogène l'optimisation de l'hormonogénèse va tendre à constituer une réserve hormonale dans le pool thyroïdien, parallèlement à la couverture des besoins périphériques.

4ème lot (100 % de la ration intégrale Remington)

C'est bien ce que paraît confirmer l'application de notre méthodologie à l'analyse de la captation thyroïdienne des iodures

chez les animaux de ce dernier groupe.

En effet, l'avidité en iode de la thyroïde, chez ces animaux carencés, vise :

a) à satisfaire les besoins tissulaires en hormones thyroïdiennes raréfiées

b) à reconstituer le stock hormonal thyroglobinique partiellement épuisé par la carence d'apport.

Il en résulte que, tout au moins à l'étage métabolique de stockage intrathyroïdien des produits de l'hormonogénèse, on doit assister à la dilution isotopique des hormones marquées dans le stock hormonal résiduel, en même temps le turn-over accéléré de l'iode, dans ce stock, doit traduire les besoins périphériques en hormones.

C'est bien ce qui paraît correspondre :

a) pour la dilution isotopique du stock à la rapide évolution morphologique observée d'un graphe $h_t(\tau)$ au suivant (*figure 10*)

b) pour la vitesse de renouvellement du stock intrathyroïdien en iode hormonal par la phase de décroissance rapide faisant suite au maximum du taux de fixation.

Cette rapide exegèse de nos applications méthodologiques aux données de l'observation quantitative, en Biologie animale, confirme le polymorphisme de l'information accessible à l'Exploration fonctionnelle par radiotraceurs.

DONNES NUMERIQUES DE

	100 % R.E.		0 % R.R.	
	<i>Dose inf. en mg : 3250</i>		<i>Dose inf. en mg : 2600</i>	
$\Delta t = 4 h$	Q(t)	836	Q(t)	628
	Plasma : 294 117		Plasma : 933 333	
	F.l. : 295 758	97 %	F.l. : 909 080	96 %
	F.H. : 6 332	2 %	F.H. : 19 138	2 %
	F ₂ : 2 244	0,7 %	F ₂ : 1 803	1,7 %
	<i>Dose inf. en mg : 3000</i>		<i>Dose inf. en mg : 2400</i>	
$\Delta t = 12 h$	Q(t)	710	Q(t)	2682
	Plasma : 27 998		Plasma : 384 117	
	F.l. : 28 696	93 %	F.l. : 333 333	96,3 %
	F.H. : 1 291	4,1 %	F.H. : 11 101	3,2 %
	F ₂ : 857	2,7 %	F ₂ : 1 403	0,4 %
	<i>Dose inf. en mg : 3000</i>		<i>Dose inf. en mg : 2700</i>	
$\Delta t = 24 h$	Q(t)	1071	Q(t)	3457
	Plasma : 5 736		Plasma : 156 954	
	F.l. : 3 611	62,3 %	F.l. : 138 884	92,1 %
	F.H. : 1 246	21,6 %	F.H. : 8 815	5,9 %
	F ₂ : 916	15,8 %	F ₂ : 1 852	1,2 %

EXPERIMENTATION ANIMALE

25 % R.R.		50 % R.R.		100 % R.R.	
<i>Dose inf. en mg : 2700</i>		<i>Dose inf. en mg : 2600</i>		<i>Dose inf. en mg : 3450</i>	
Q(+)	2409	Q(+)	2144	Q(+)	872
Plasma : 626 315		Plasma : 655 555		Plasma : 500 000	
F.I. : 625 000	96,3 %	F.I. : 625 000	97 %	F.I. : 555 555	97,3 %
F.H. : 18 528	1,8 %	F.H. : 13 043	2 %	F.H. : 11 472	2 %
F ₂ : 3 712	0,5 %	F ₂ : 4 133	0,6 %	F ₂ : 2 230	0,4 %
<i>Dose inf. en mg : 2600</i>		<i>Dose inf. en mg : 2600</i>		<i>Dose inf. en mg : 3150</i>	
Q(+)	3110	Q(+)	3782	Q(+)	3381
Plasma : 95 032		Plasma : 56 544		Plasma : 27 998	
F.I. : 94 039	93 %	F.I. : 51 813	91,1 %	F.I. : 27 744	83,2 %
F.H. : 6 426	6 %	F.H. : 3 636	6,4 %	F.H. : 4 096	12 %
F ₂ : 1 662	4,3 %	F ₂ : 1 226	2,2 %	F ₂ : 1 272	3,8 %
<i>Dose inf. en mg : 3000</i>		<i>Dose inf. en mg : 3000</i>		<i>Dose inf. en mg : 3250</i>	
Q(+)	3119	Q(+)	3362	Q(+)	2656
Plasma : 35 092		Plasma : 19 112		Plasma : 23 610	
F.I. : 29 618	81,5 %	F.I. : 14 063	74,4 %	F.I. : 14 659	60,8 %
F.H. : 5 215	14,2 %	F.H. : 3 026	15,9 %	F.H. : 7 734	31,2 %
F ₂ : 1 662	4,3 %	F ₂ : 1 852	9,7 %	F ₂ : 1 898	7,5 %

V - CONCLUSIONS

Le travail rapporté dans ce mémoire vise essentiellement à présenter l'ébauche d'une méthodologie nouvelle dans l'approche des faits endocriniens à travers les données de l'observation expérimentale.

Les résultats établis, à propos du processus de captation, prétendent moins à l'originalité biologique qu'à la qualité d'images concrètes.

L'interdépendance entre pool intrathyroïdien et pool hormonal plasmatique aurait pu, tout aussi bien, illustrer la digression sur la causalité biologique.

L'exposé que nous venons de faire dresse, en quelque sorte, le bilan d'un stade, maintenant dépassé, des recherches poursuivies par l'Equipe du Service d'Explorations fonctionnelles par radiotraceurs au Centre Régional de Lutte contre le Cancer.

De nombreux aspects de ces recherches n'ont pas été évoqués ici. C'est particulièrement le cas des problèmes de Neuro-endocrinologie qui concernent l'intervention sur le métabolisme de l'iode du complexe hypothalamo-hypophysaire, des formations rhinencéphaliques, de l'angiocinétique de vascularisation de l'hypophyse etc.

Leur discussion relève de concepts mathématiques et physico-mathématiques qui ne pouvaient trouver place ici.

Surtout la durée des protocoles de construction graphique qui président à cette méthodologie de traitement de l'information ne permettent pas leur exploitation effective systématique à tous les points de vue de l'Endocrinologie.

La substitution de méthodes de calcul automatisé au tracé des courbes "expérimentales" apportera une amélioration notable des procédures de traitement de l'information.

Enfin le recours systématique à l'usage de noyaux logarithmiques accroîtra singulièrement la portée intrinsèque du formalisme des équations intégrales qui symbolisent les relations de causalité biologique entre variations de paramètres observables.

L'intrication irréductible de multiples facteurs physiques, physiologiques, mathématiques, cybernétiques, informationnels, qui entrent dans l'infrastructure de cette méthodologie nouvelle, est, sans nul doute, une source de difficultés didactiques.

C'est elle pourtant qui ,en dernière analyse, garantit l'adaptation des symboles abstraits à la réalité concrète dont ils concourent à construire les analogiques "acceptables".

Cette complexité des bases théoriques de la méthodologie nouvelle contraste singulièrement avec la simplicité des protocoles de routine qui en dérivent, pour le traitement des données de l'observation expérimentale.

Les constructions graphiques actuelles et, a fortiori, les programmes de calcul automatisé, peuvent être confiés au personnel d'exécution habituel du laboratoire.

C'est par ce parallèle, a priori paradoxal, entre :

- la complexité de la théorie et
- la simplicité du pragmatisme

qui caractérisent cette méthodologie nouvelle de l'exploration fonctionnelle par radiotraceurs, que nous concluerons le présent exposé.

VI - RESUME

On expose une nouvelle méthode de traitement de l'Information expérimentale applicable aux explorations fonctionnelles du métabolisme de l'iode.

Cette méthodologie, entièrement basée sur l'exploitation graphique des résultats de mesures, permet d'atteindre des paramètres inaccessibles à la théorie usuelle des modèles à compartiments, à savoir :

- le recyclage partiel de l'iode après déshalogénation périphérique des hormones
- la cinétique de redistribution de l'activité captée dans le pool des iodures entre les divers stades biochimiques du pool intrathyroïdien
- l'intervention des régulations neuro-endocriniennes sur les faits observés.

Les bases théoriques, présentées dans un travail antérieur, sont simplement évoquées ainsi que les bases méthodologiques proprement dites.

Les applications concrètes qui sont présentées concernent :

- a) L'analyse comparative des données de l'Exploration fonctionnelle d'hyperthyroïdies, en Biologie humaine.
- b) L'exploitation de données expérimentales sur la fonction thyroïdienne du Canard carencé en iode et soumis d'autre part à un régime alimentaire allant du jeûne complet à la ration Remington intégrale.

A) - Sur le plan de la Biologie humaine, l'exploitation graphique des données de l'Exploration fonctionnelle permet de retrouver dans la morphologie des courbes construites les éléments de distinction entre les deux grands types d'hypermétabolisme qui correspondent :

- aux effets tissulaires synergiques des hormones thyroïdiennes et des catécholamines
- aux déterminations diencéphaliques de la maladie de Basedow.

Les premiers entraînent une accélération des cinétiques d'hormonogénèse intrathyroïdienne avec possibilité de goître réactionnel mais non d'exophtalmie.

Les secondes réalisent au contraire un déséquilibre des fonctions thyroïotropes, voire une déviation de ces fonctions, dont l'exophtalmie est l'une des manifestations perceptibles.

B) - Sur le plan de la Biologie animale, nous avons pu analyser, par notre méthode, le retentissement des facteurs nutritionnels sur la cinétique de captation thyroïdienne de l'iode chez le Canard soumis à une carence d'apport de cet halogène.

Nos constructions graphiques semblent objectiver l'intervention de deux ordres de facteurs sur la cinétique de captation, à savoir :

a) les facteurs liés à la couverture des besoins énergétiques sous la contrainte de l'insuffisance des apports caloriques nutritionnels

b) les facteurs liés à la reconstitution d'un volant hormonal

par stockage intrathyroïdien des produits de l'hormonogenèse.

Indépendamment de la nature des interprétations avancées cette analyse confirme le polymorphisme de l'information biologique brute, recueillie au cours des protocoles usuels d'Explorations fonctionnelles par les radioéléments artificiels.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ASSENMACHER I.
 1 a - *Communications personnelles*
 1 b - *Contrôle hypothalamique de l'adénohypophyse. Effets de la section de la tige hypophysaire sur la fonction gonadotrope.*
 Biologie Médicale Vol. n° 3 Mai-juin 1962 p. 268
- (2) BENOIT J.
Conceptions actuelles sur le mécanisme du contrôle hypothalamique de l'hypophyse.
 Biologie Médicale Vol. n° 3 Mai-juin 1962 p. 230
- (3) BLANQUET P.
 3 a - *Séparation des iodothyronines (thyroxine et triiodothyronine) au moyen des résines anioniques Dowex 1 x 2*
 Colloque de Biophysique. Journées médicales de Bordeaux 1958 pages 249 - 251
 3 b - *Résines échangeuses d'ions dans le diagnostic des affections thyroïdiennes.*
 Colloque des radioisotopes - Journées médicales de Bordeaux 1960 pages 983 - 993
- (4) COLOMBO J.
Etude des transcendentes intervenant dans la résolution des équations intégrales de Volterra à noyau logarithmique
 P.U.F. 1958
- (4') DELMAS J. et A.
Voies et centres nerveux
 5e édition 1958 p. 193
- (5) GILBERT-DREYFUS
 5 a - *Intérêt diagnostique et thérapeutique des courbes de fixation thyroïdienne de l'I¹³¹*
 Rapports de la Vème réunion des endocrinologistes de

5 b - *Quelques remarques d'ordre pratique sur l'application des I^{131} à la clinique*

Colloque de Biophysique - Journées médicales de Bordeaux
1958 p. 41 - 45

(6) DUTREIX J.M.

6 a - *Correction pour l'activité cervicale dans la mesure précoce de la fixation thyroïdienne*

Colloque des Isotopes - Journées médicales de Bordeaux
1960 p. 1010 - 1029

6 b - *Etude de la cinétique initiale de l'iode selon la voie d'introduction*

Pathologie et Biologie 1961 (février) p. 223 - 232

(7) GILLE J.G., DECAULNE P., PELEGRIN M.

Théorie et calcul des asservissements

1965 p. 20

(8) HADAMARD J.

8 a - *Théorie des équations partielles*

1964 p. 153

(9) HARRIS G.W.

Système nerveux central et glandes endocrines

Triangle - Oct 1966 p. 238

(10) JOLY J.

Physiologie de la thyroïde. Données récentes. Applications para-cliniques.

Presse méd. n° 37 Sept 1965 p. 2095 - 2099

(11) JOUGLA N.

Effets de la sous-alimentation et du jeûne sur le fonctionnement thyroïdien du Canard pékin mâle.

D.E.S. Fac. des Sciences Montpellier 1967

(12) JOUVET M.

Corrélations neuro-physiologiques des liaisons diachroniques
Actualités neuro-physiologiques 11ème série 1960 p. 113

(13) KORGANOFF A.

Colloque sur les équations intégrales.

4ème Congrès de Calcul et de Traitement de l'Information
A.F.I.R.O., Versailles 1964

(13') MAMO H.

Conceptions actuelles sur le rôle physiologique de l'épiphyse
La Presse Méd. vol 75 1967 n° 32

(13'') MESSIMY R.

Physiopathologie des lobes

Path. et Biol. 1965 Vol 13 n° 11

(14) MEYNIEL G.

14 a - *Etude des composés iodés du sang au cours de l'Exploration fonctionnelle de la thyroïde par les isotopes radioactifs*

Path. et Biol. 1965 Vol 13 n° 19-20 p. 942 - 960

(15) MITSORAS E.

Introduction aux méthodes "non linéaires" de l'Exploration fonctionnelle par les radioisotopes

D.E.S. Fac. des Sciences Montpellier 1966

(16) MOREL F.

Enseignement de Radiobiologie.

Cours polycopie de l'I.N.S.T.N. 1965 Réf. Cl , Cl_2 , Cl_3 , Cl_4

(17) PARODI M.

Applications physiques de la transformation de Laplace

C.N.R.S. 1948 p. 173

(18) PERRAULT G., THIEBLEMONT P., PASQUIER Ch.

18 a- *Résolution des systèmes à compartiments en Biologie par le calcul matriciel*

Path. et Biol. vol 15 n° 7-8 p. 416-416 1967

(19) ROCHE J.

Sur quelques récentes acquisitions de la biochimie des hormones thyroïdiennes

Colloque de Biophysique Oct 1958 Journées méd. de Bordeaux
p. 31

(20) SOULAIRAC A.

20 a - *Topographie des noyaux hypothalamiques*

Biologie médicale mai-Juin 1962 Vol 11 n° 3 p. 230

20 b - SOULAIRAC A., BENOIT J., MARTINI et coll.

L'hypothalamus et les structures extra-hypothalamiques qui contrôlent l'hypophyse antérieure.

Path. et Biol. 1967 Vol 15 n° 3-4

(21) SUQUET P.

Communications personnelles

(22) TUBIANA M.

22 a - *Iode radioactif et Exploration fonctionnelle du corps thyroïde*

Path. et Biol. Oct 1963 p. 1070

22 b - TUBIANA M., VALLEE G., DUTREIX J.

Utilisation de l'iode 132 pour l'exploration fonctionnelle de la thyroïde

Colloque de Biophysique Journées méd. de Bordeaux Oct 1958
p. 169

(23) VALLEE G.

23 a- *Les systèmes à compartiments en Biologie*

Cours polycopié de l'I.N.S.T.N. 1965 pour l'enseignement aux utilisateurs des radioéléments artificiels en médecine.

(24) VANOTTI A.

24 a -*Etude de la fonction thyroïdienne avec l'iode radioactif*
MASSON Ed. 1957

(25) VENDRYES P.

Les corrélations entre organes.

La Vie et l'Homme. Encyclopédie es Sciences Biologiques 1962
tome V p. 155

(26) VOGEL T.

Théorie des systèmes évolutifs.

Traité de Physique théorique et Physique mathématique
Tome XXII 1965 p. 9 et 63

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
I - INTRODUCTION GENERALE	
II - ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE CLASSIQUE	11
A) Paramètres mesurables, paramètres exploitables...	12
B) Critique du formalisme actuel des systèmes à compartiments.....	20
III - METHODOLOGIE PROPOSEE	36
A) Principes de base d'un nouveau traitement des données numériques.....	37
B) Bases méthodologiques.....	50
IV - RESULTATS EXPERIMENTAUX	55
V - CONCLUSION	80
VI - RESUME	84
VII - BIBLIOGRAPHIE	88

